

ANNÉE 1964-65

N° 338

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Université)

présentée et soutenue publiquement devant la faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie de Nantes
le

PAR

Ignace-G. N'SALE

né le 23 Septembre 1933 à N'KOTO (Kiri, Congo-Léo)

MENTION TRÈS HONORABLE
avec félicitations du jury

A PROPOS DES HYPERCALCEMIES
D'ORIGINE MALIGNE SUR DEUX CAS
D'HYPERCALCEMIE SECONDAIRE
A UNE TUMEUR SANS METASTASE
OSSEUSE

27 JAN. 1965

Président de thèse : Professeur HOREAU

LA ROCHELLE
IMPRIMERIE SAINTARD

38, quai Louis-Durand

1964

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

Doyen honoraire de la Faculté : **M. Auvigné**

Professeurs Honoraires de l'Ecole de Plein Exercice de l'Ecole Nationale et
l'Ecole Nationale de la Faculté :

MM. Dallongeville, Guerithault, Lassaussé, Gueguen, Picard, Leroux.

Doyen : **M. Y. Boquien**

Assesseur : **M. R. Monnet.**

PROFESSEURS TITULAIRES DE CHAIRES

MM.

Y. Boquien	Clinique Médicale B
R. Bureau	Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique
Y. Bureau	Clinique Dermatologique
J. Delaire	Clinique Stomatologique
A. Foucaud	Botanique
H. Giroire	Clinique Neurologique
J. Grislain	Clinique Médicale Infantile
J. Guillon	Pathologie Médicale
J. Horeau	Clinique Médicale A
J.P. Kerneis	Anatomie Pathologique
J. Legrand	Clinique Ophtalmologique
E.P. Lossouarn	Chimie Pharmaceutique
P. Malvy	Pathologie Chirurgicale
Ch. Mirallie	Clinique traumatologique
R. Monnet	Matière médicale et Pharmacologie
M. Mousseau	Clinique Chirurgicale
M. Nedelec	Clinique Urologique
P. Perrin	Médecine Sociale et Médecine du travail
J. Ploquin	Pharmacie Chimique
Y. Stephan	Pharmacodynamie et Chimie Biologique Pharmaceutique
J. Tusques	Histologie
P. Veran	Thérapeutique
F. Violette	Physiologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

F. Gillot	Pédiatrie
P. Miniconi	Médecine Générale
M^{me} Mussini-Montpellier (détachée à Alger)	Anatomie Pathologique

CHARGES DE COURS SANS LIMITE DE TEMPS

M. E. Pichat	Anatomie
---------------------------	----------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J. Barbin	Anatomie
F. Baron	Oto - Rhino - Laryngologie
S. Bernard	Biochimie Médicale
H. Boiteau	Toxicologie
J. Corroller	Pneumo-Phtisiologie
S. Cottin	Thérapeutique
A. Courtieu (f.f.)	Bactériologie
A. Gaillard	Stomatologie
D. Guilhard	Physique
L. Dumortier	Médecine légale et Médecine du travail
Ch. Moigneteau	Pneumo-Phtisiologie
Ch. Rousseau (f.f.)	Sciences Naturelles
R. Senelar	Histologie
C. Vermeil	Parasitologie
L. Welin (f.f.)	Pharmacodynamie

AGREGES EN EXERCICE

MM.

J. Auviné	Urologie
H. Barrière	Dermatologie
A. Charbonnel (f.f.) ...	Neurologie
J. Gouin	Orthopédie
J. Guenel	Médecine Générale
D. Hervouet (f.f.)	Médecine Générale
F. Hervouet	Ophtalmologie
P. Houlne	Obstétrique
M. Oury	Médecine Générale
A. Silvestre de Perron .	Chirurgie Générale
J. Sourdille	Chirurgie Générale

CHARGES DE COURS

MM.

L. Corman	Psychiatrie
P. Jardin	Législation et Déontologie Pharmaceutique
F. Monnier	Hydrologie Pharmaceutique
J. Tardiveau	Radiologie

Secrétaire de la Faculté **M. E. Boulesteix**

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université **Mme Galkowski**



A MA FEMME,
A MES BEAUX-PARENTS
A MA MERE
A MON FRERE

Ce travail est la récompense de tous vos sacrifices, vos souffrances et vos encouragements incessants.

Considérez-le comme gage de mon affection et de ma profonde reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

C'est lui qui nous fit le choix de ces études.

Il restera présent dans nos pensées.

A MES ENFANTS

Marie-Joséphine,
Agnès-Carol,
Anne-Nelly,
Antoine-Jean-Bienvenu

A MES NEVEUX

Frédéric,
Joséphine,
Marie-Louise

Ce long chemin que je viens de parcourir est à vous. Vos efforts vous feront éviter toute solution de facilité et vous feront surmonter des obstacles. Que ce travail vous serve d'exemple.

A MES ONCLES

A MES TANTES

A MES COUSINS

A MES COUSINES

Cette thèse marque la fin de vos sacrifices et de vos encouragements. Avec tous mes remerciements, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A LA FAMILLE EPOPI

A LA FAMILLE MBOMBA

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PREMIER GOUVERNEMENT

Un de vos premiers soucis était de doter notre pays d'un corps médical capable et garant de la Santé nationale. Les fils conscients du Congo ne vous oublieront pas.

AU GOUVERNEMENT BELGE

L'homme passe, l'histoire reste vivante. C'est vous qui avez commencé à nous inoculer les premiers rudiments du savoir et nous vacciner contre la maladie et l'ignorance.

Nous nous associons à l'élite congolaise pour vous remercier bien sincèrement.

AU GOUVERNEMENT FRANÇAIS

Le rayonnement de votre culture, à travers le monde, est séculaire. Vous avez accueilli, dans vos Amphithéâtres, ces fils d'un peuple déshérité avides du savoir. Ils rentrent chez eux tout convaincus de la grandeur de votre âme, bastion de la civilisation occidentale.

A L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

C'est grâce à vous que le Congo peut déjà jouir de la santé que vous souhaitez à tous les humains de cette planète.

Toute la Nation congolaise se joint à nous pour vous rendre le vibrant hommage que vous méritez et vous exprimer, avec tous nos remerciements, l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GALIACY

*Médecin Général,
Conseiller Général de l'O.M.S.-France.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

*Assesseur à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Nantes,
Titulaire de la Chaire de Matière Médicale et de Pharmacologie
à la Faculté,
Conseiller Local de l'O.M.S.-France*

Nous restons profondément touchés par votre assistance et votre sollicitude. Cette thèse est le couronnement de tous vos conseils et de vos efforts.

Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profonde reconnaissance.

A MONSIEUR ET MADAME GAILLIEGUE

Votre amabilité, votre amitié, votre prévenance et votre chrétienté agissante nous ont surpris. Vous restez à jamais gravés dans la mémoire et notre cœur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LANUZEL

Professeur Agrégé au Lycée de la Tour D'Auvergne à Quimper.

A LA FAMILLE LANUZEL

Nous restons très touchés par votre amabilité et la spontanéité de votre amitié. Nous n'oublierons jamais de précieuses heures que vous avez consacrées pour nous aider. Dieu seul vous récompensera.

AUX FAMILLES NANTAISES

MONSIEUR ET MADAME BOVAR

MONSIEUR ET MADAME AGUAISSE

MONSIEUR ET MADAME MARTINEAU

Vous nous avez donné une hospitalité, une amabilité et un sens humain exemplaires. C'est un souvenir excellent que nous emportons.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

A MADemoisELLE VERON

*Assistante Sociale à la Direction Départementale de la Santé
à Nantes.*

Vous nous avez rendu de très
grands services au cours de notre
séjour à Nantes.

Nos vifs remerciements.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HOREAU

*Professeur à la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Nantes,
Titulaire de la Clinique Médicale A.*

Mon cher Maître,

C'est un grand honneur que vous
nous avez fait en acceptant la Prési-
dence de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de
notre profonde et très respectueuse
gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

*Assesseur à la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Nantes,
Titulaire de la Chaire de Matière Médicale
et de Pharmacologie à la Faculté.*

Mon cher Maître,

Vous avez si spontanément accepté
de siéger dans le jury

Veuillez trouver ici le témoignage
de notre profonde et très respectueuse
gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUENEL

*Professeur Agrégé à la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Nantes,
Médecin des Hôpitaux de Nantes.*

Mon cher Maître,

Vous avez bien voulu nous confier
ce travail et nous guider avec solli-
citude et compétence dans son éla-
boration.

Veuillez trouver ici l'assurance de
notre vive reconnaissance et de notre
respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD

*Professeur Agrégé de Biochimie Médicale à la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Nantes.*

Mon cher Maître,
Vous avez bien voulu nous aider
au cours de ce travail et accepter
spontanément de siéger parmi les
membres du jury.

Qu'il nous soit permis de vous
exprimer nos vifs remerciements et
notre profonde reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE ET DU CENTRE
HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE NANTES

En remerciement de leur enseigne-
ment.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE
DEPARTEMENTAL DE QUIMPER

MM. LES DOCTEURS BENOISTON, CAPRON, MAUNOURY
Mme LE DOCTEUR CAPRON

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE DOCTEUR BACCIOCHI
DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE AUCH

A NOS MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER DE LA ROCHELLE

MM. LES DOCTEURS GUILLON, JEANNEAU
Mme LE DOCTEUR JEANNEAU

En remerciement de leur enseigne-
ment.

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT GOURMELEN DE QUIMPER

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT LAFOND DE LA ROCHELLE

A MADAME NEVEU

HISTORIQUE

En 1933, AUB signalait que quatre malades porteurs de cancers métastatiques de l'os montraient de légers accroissements du calcium sérique. Il attribua cette hypercalcémie aux effets destructeurs de la tumeur maligne sur l'os. Depuis, les observations de ce genre abondent d'une façon patente. Le fait est actuellement si évident et bien démontré qu'il n'y reste plus aucune ombre clinique ou biologique.

Par contre ce n'est qu'en 1948 qu'ALBRIGT et REIFENSTEIN citent le cas d'une malade porteuse d'un petit cancer du rein, qui, avec métastase osseuse unique au niveau de l'os iliaque, présenta une hypercalcémie, une hypophosphorémie, alors que les parathyroïdes étaient absolument normales. Quant à la pathogénie de cette augmentation calcémique, on n'y trouva aucune réponse valable à part la supposition de l'existence d'une substance ayant la même action physiologique que l'hormone parathyroïdienne.

Par ailleurs, ils constatèrent que l'irradiation de l'unique métastase osseuse améliora temporairement les syndromes clinique et biologique. ALBRIGT et REIFENSTEIN parlent, à partir de ce moment, de « syndrome pseudo-hyperparathyroïdien ».

En 1956, CONNOR, THOMAS et HOWARD publient deux cas de carcinomes bronchiques, sans signes de métastases osseuses. Et eux aussi, remarquent chez ces malades, une hypercalcémie, une hypercalciurie et une hypophosphorémie. Recourant à l'ablation chirurgicale de ces carcinomes, ils obtiennent la normalisation du syndrome biologique. La

nécropsie de ces cancéreux, ne met en évidence ni métastase osseuse ni atteinte parathyroïdienne décelable.

Ensuite, plusieurs auteurs ont étudié la question. C'est ainsi que la littérature étrangère en particulier, nous présente depuis, plus d'une dizaine de cas, riches en enseignement. Telles les observations de PLIMPTON et GELLHORN, celles de STONE et Coll., et bien d'autres encore.

Ce sont là, quelques cas éparpillés dans la littérature étrangère. L'hypercalcémie est un syndrome souvent méconnu dans l'évolution d'un grand nombre de tumeurs, sans métastases osseuses.

Nous n'en avons pas relevé dans la littérature française. Notre propos est d'en rapporter deux observations et de passer en revue les questions qui se posent à ce sujet.

NOTRE PLAN

CHAPITRE I — GENERALITES SUR L'HYPERCALCE- MIE DANS LES NEOPLASMES MALINS

A — Néoplasmes avec métastases osseuses

B — Néoplasmes sans métastases osseuses

CHAPITRE II — OBSERVATIONS

A — Nos propres observations

B — Observations résumées de la littérature

C — Commentaires

CHAPITRE III — ETUDE ANALYTIQUE

A — Le cancer primitif et ses métastases

1) le cancer primitif

2) les métastases extra-osseuses

3) l'absence des métastases osseuses

B — Les signes cliniques accompagnant
l'hypercalcémie

1) signes nerveux et psychiques

2) signes digestifs

3) signes cardio-vasculaires

C — Etat des parathyroïdes

D — Les syndromes biologiques

1) le syndrome sanguin

2) le syndrome urinaire

E — Les perturbations fonctionnelles rénales
consécutives à l'hypercalcémie

CHAPITRE IV — PATHOGENIE DE L'HYPERCALCEMIE DES TUMEURS, SANS METASTASES OSSEUSES

CHAPITRE V — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

CHAPITRE VI — THERAPEUTIQUE DE L'HYPERCALCE- MIE

CONCLUSIONS

CHAPITRE I

GENERALITES SUR L'HYPERCALCEMIE DANS LES NEOPLASMES MALINS

A. — *Néoplasmes avec métastases osseuses*

A l'état normal, la calcémie qui est de 100 mg, soit 5 mEq par litre de sang, ne subit que des variations minimales, entre 95 et 105 mg/l. Aussi, toute hypercalcémie doit-elle faire rechercher immédiatement une altération de l'un des deux systèmes qui règlent la constance du calcium sérique : les glandes parathyroïdes et l'os.

A côté de l'hyperparathyroïdisme et de quelques causes plus rares : sarcoïdose, intoxication par la vitamine D, il est connu que le cancer de l'os est une des causes les plus fréquentes qui provoque une hypercalcémie.

En effet, l'os représente un des sièges le plus fréquemment attaqué par des métastases osseuses d'un cancer, après les poumons et le foie.

Déjà, en 1891, VON RECKLINGHAUSEN présentait une étude dont les données se sont immortalisées sur le cancer métastatique de l'os, et ses conclusions en cette matière, tiennent à l'épreuve du temps. Il démontra par exemple que :

— « les cellules malignes de provenance médullaire sont emportées par le courant sanguin et vont essaimer dans la zone sous-périostée, en traversant la corticale osseuse » ;

— « Les métastases osseuses apparaissent premièrement dans la moelle » ;

— « L'ordre de fréquence préférentielle, dans les diffé-

rentes parties du squelette, se fait au niveau des vertèbres, des extrémités proximales du fémur et de l'humérus, des os du bassin, des côtes, du sternum, du crâne et moins souvent les autres régions du squelette ».

Tous les cancers, viscéraux, glandulaires et du système neuro-musculaire, peuvent métastatiser l'os. Les tumeurs néoplasiques du sein, de la prostate, des bronches et des poumons, du rein, du corps thyroïde et du système neuro-musculaire (POHLEN) sont celles qui envahissent les plus fréquemment le système osseux. Il faut noter que 50 à 60 % des cancers du sein, assiègent l'os.

Véhiculées par le courant sanguin ou lymphatique, les cellules malignes atteignent l'os. Elles peuvent soit détruire celui-ci, soit le densifier anormalement. Donc, certaines métastases sont ostéolytiques ; c'est le groupe le plus important. Il concerne les métastases de cancers broncho-pulmonaires, du sein, du rein, de l'ovaire, de l'utérus, etc... Par contre, d'autres sont ostéoblastiques (ostéophiles) ; c'est le cas principalement de la tumeur prostatique, peu décalcifiante, rarement hypercalcémiante.

Certaines néoplasies peuvent associer des lésions ostéolytiques et ostéophiles.

La destruction osseuse, une fois dépassé le seuil physiologique, le matériel phospho-calcique constituant essentiellement l'os (1 gr d'os libère 100 mgr de Ca et 50 mg de P dans le sang) est mis en liberté. Il est alors éliminé par les reins. Cependant, tout se résume en une hypercalciurie pour ne citer que celle-ci. Ainsi donc, l'hypercalciurie constitue le premier signe de l'envahissement osseux par le cancer. L'élévation de la calciurie se rattache directement à un processus évident d'hyperostéolyse.

Dès que la calciurie dépasse 500 mgr/24 heures, la cléarence rénale du calcium baisse et l'hypercalcémie apparaît (PEARSON). La diminution de cette cléarence peut être si importante — par néphrocalcinose — que l'hypercalciurie se trouve relativement moins élevée que l'hypercalcémie (LICHTWITZ et PARLIER). On a toutefois constaté chez

certaines malades, une calciurie inférieure ou supérieure à 900 mgr/24 h, coexistant avec une calcémie normale (BAKER).

L'hypercalcémie secondaire à des métastases osseuses est globale. Elle intéresse la fraction ultrafiltrable du calcium et celle liée aux protéines. Elle atteint quelquefois des taux plus élevés. LICHTWITZ a cité le cas d'un de ses malades qui présentait 160 mg/L de calcémie.

Les chiffres de la calciurie, varient entre 200 et 900 mg par 24 h.

Quant à la phosphorémie, les avis sont assez partagés. Il semble qu'une hypophosphorémie accompagne l'hypercalcémie pour conserver le rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ pour certains auteurs

tandis que pour les autres, il n'y aurait pas de modification du P minéral (ARDAILLOU, SLAMA et MAMOU). Par ailleurs, l'excrétion urinaire des phosphates est augmentée, en même temps que celle du calcium.

Les phosphatases alcalines se trouvent élevées dans les cancers ostéoplastiques, normales ou abaissées dans les processus ostéolytiques.

La chute de celles-ci, précéderait l'apparition de l'association hypercalcémie-hypercalciurie (LICHTWITZ et PARLIER ; GRIBOFF et Coll.). Pour le cas du cancer de la prostate, l'importance des phosphatases acides souligne le degré de l'ostéoblastose au cours de l'évolution de cette tumeur.

Par ailleurs, les hémopathies malignes comme la maladie de HODGKIN, les leucoses, sont d'autres fois responsables d'une destruction osseuse avec hypercalcémie. Celle-ci peut atteindre les chiffres de 200 mg/L (ARDOUILLOU et SLAMA). Il ne peut en outre être surprenant de constater une élévation de la calcémie au cours d'un myélome multiple.

Au point de vue clinique, les manifestations de l'hypercalcémie secondaire à des métastases osseuses, sont les mêmes que celles dont nous traiterons plus loin. Mais avec cette différence qu'ici, le syndrome douloureux osseux et abdominal des fractures spontanées, existent avec une fréquence caractéristique.

Au point de vue radiologique, ce sont des décalcifications d'étendues variables, parfois assez minimes. Ou bien il y a une importante atteinte de l'os, une raréfaction, ou bien encore un processus de densification très considérable. Ces signes radiologiques ne sont jamais généralisés, car les laminae durae sont toujours intactes d'une part, l'hypercalcémie n'a pas de parallélisme avec l'importance des lésions d'autre part. Il peut y avoir hypercalcémie avec une métastase osseuse peu importante. Telle cette observation rapportée par **NETTER** et **GORINS** : Il y avait, avant la découverte de petits géodes à l'extrémité des gauches et quelques zones d'ostéolyse, des branches ischio-pubiennes, l'hypercalcémie oscillait déjà entre 135-150 mg. Ce n'est que plus tard, des radiographies ultérieures, découvriraient ces lésions, qui ensuite, furent suivies d'une explosion des métastases osseuses multiples.

MULLIGAN, un des premiers auteurs qui étudièrent cette question, avait été frappé par l'importance de l'hypercalcémie, devant d'insignifiantes métastases osseuses, chez quelques-uns de ses malades.

On a constaté aussi que l'association d'une importante réaction ostéoblastique avec une ostéolyse quasi négligeable, néanmoins existante, s'accompagnait d'une hypercalcémie (**BAKER**). Le contraire est aussi vrai : les métastases osseuses peuvent être étendues et peuvent coexister avec une calcémie peu élevée (**JESSIMAN**). Et ceci se voit souvent au cours des lésions osseuses myélomateuses. Toutefois, on trouve histologiquement, dans les deux cas, l'existence des cellules métastatiques dans l'os.

B. — *Néoplasmes sans métastases osseuses*

Bien que dans notre littérature médicale, il ne soit

signalé un syndrome pseudo-hyperparathyroïdien au cours de l'évolution d'un certain nombre de tumeurs sans métastases osseuses, nous rencontrons par contre, un chiffre assez important d'hypercalcémie sans atteinte osseuse — dans la littérature étrangère principalement anglo-américaine.

Si notre thèse ne soutient que ces deux cas que nous avons observés nous mêmes, et quelques cas rapportés par la littérature étrangère, ceci démontre suffisamment que notre attention reste encore peu éveillée, face à ce syndrome qui est loin d'être rare.

On est souvent tenté de mettre ce syndrome beaucoup plus sur le compte d'hyperparathyroïdisme, que sur d'autres ostéopathies possédant un tableau nosologique semblable. C'est ainsi que PLIMPTON et GELLHORN, à juste titre d'ailleurs, avant d'en enrichir la littérature, étaient souvent amenés à procéder à des explorations chirurgicales des glandes parathyroïdes devant le syndrome.

La connaissance de ce dernier, a une triple importance diagnostique, étiologique et thérapeutique.

L'hypercalcémie néoplasique, sans lésion de l'os, s'accompagne non seulement d'une diminution du phosphore sérique, mais aussi d'autres perturbations biologiques marquées.

Celles-ci sont toutes liées à la présence de la tumeur maligne. Et de tous les troubles organiques, ceux causés par l'augmentation du calcium sérique, sont à la fois les plus inquiétants et les plus préoccupants. Car l'hypercalcémie a sa symptomatologie propre. Notre propos est d'attirer l'attention sur un certain nombre de faits à son sujet avons-nous dit :

— sur la *symptomatologie hypercalcémique* et d'autres *perturbations biologiques* tout à fait particulières qui peuvent l'accompagner et qui sont parfois trompeuses ;

— sur l'*étiologie et la pathogénie* des hypercalcémies. Puisqu'on pense avant tout à l'hypercalcémie hyperparathyroïdienne. Mais ce n'est pas la seule cause. Les hypercalcé-

mies d'origine maligne avec intégrité osseuse, sont certainement les plus fréquentes, bien que pas toujours recherchées.

Nous voulons montrer que ces hypercalcémies d'origine néoplasique simulent parfois de très près, le syndrome hyperparathyroïdien, et que leur mécanisme n'est pas toujours aussi simple qu'on l'admet classiquement, puisqu'elles peuvent survenir en dehors de toute métastase osseuse.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

A. — Nos observations personnelles

CAS 1 : Mme ... Simone, 56 ans, est hospitalisée le 9 octobre 1963 à la C.M.A., pour une fièvre prolongée.

En 1960, on découvre un *néo du col utérin*. Une curiéthérapie suivie de radiothérapie, est mise en route.

En 1961, des tuméfactions apparaissent au niveau du cuir chevelu, dans la région fronto-pariétale. Une exérèse est pratiquée par le Docteur TESSIER. Histologiquement, il s'agit de métastases de l'épithélioma malpighien cervical.

Au mois de *janvier 1963*, on assiste à l'*engorgement des ganglions sus-claviculaires gauches*. Ils sont enlevés en bloc par le Docteur COLLET. La nature histologique de ces adénopathies se montre identique. Une radiothérapie post-opératoire est pratiquée.

En juin 1963, de nouveaux ganglions sont apparus sur la chaîne jugulaire de deux côtés. Une exérèse suivie de radiothérapie est faite en septembre. Il s'agit encore de métastases massives envahissant les ganglions, le tissu cellulo-grasieux et musculaire avoisinant. Il y a remaniement nécrotique et hémorragique dans certains ganglions.

Vers la même date s'installe une fièvre à 38° - 39° et l'état général décline. La malade devient dyspnéique et se plaint de douleurs dans l'hypocondre et l'hémithorax droits.

En octobre 1963, nous admettons la malade dans le service. Il s'agit d'un sujet :

- fatigué, amaigri et dyspnéique,
- anémié et portant un subictère conjonctival et une *adénopathie cervicale gauche* (une cerise) le long du trapèze. Rien dans les autres aires ganglionnaires.

Un examen gynécologique est effectué. Il y a une défense de l'hypocondre droit qui rend difficile le palper du foie.

Pas de splénomégalie. Pas d'ascite.

Examen du thorax :

— Matité de la base droite avec abolition du M.V.

La radiographie montre une opacité de cette base avec limite supérieure horizontale. Il peut s'agir d'une atelectasie ou d'un épanchement hydro-aérique.

Rien dans le champ pulmonaire gauche.

Une bronchoscopie ne montrera pas de sténose bronchique à droite.

La ponction pleurale ramènera quelques jours plus tard un peu de liquide rosé contenant :

albumine : 50 mg,

réaction cellulaire moyennement abondante,

examen du culot : pas de cellules malignes.

Hémogramme :

— une anémie normochrome : 3 410 000 G.R.,

— hémoglobine : 65 %,

— une leucocytose,

— des plaquettes : 138 000.

Moelle sternale :

— sa richesse est normale, mais très peu d'érythroblastes,

— plasmocytes : 3 %,

— pas de cellules métastatiques.

Vitesse de sédimentation érythrocytaire :

— 120 mm à la première heure.

Protidémie :

— 75 gr.

Electrophorèse :

— normale.

Radiographies osseuses : (fig. 1 et 2)

— Objectivent une décalcification diffuse de tout le squelette, surtout évidente au rachis et au bassin.

— Le maxillaire inférieur est également décalcifié. Il s'agit d'une image de type ostéoporose, mais sans aucune lésion ostéolytique (ni fracture, ni déode, ni tassement...) ou condensante. Sauf une petite lacune dans la région frontale qui correspond à la localisation des métastases du cuir chevelu.

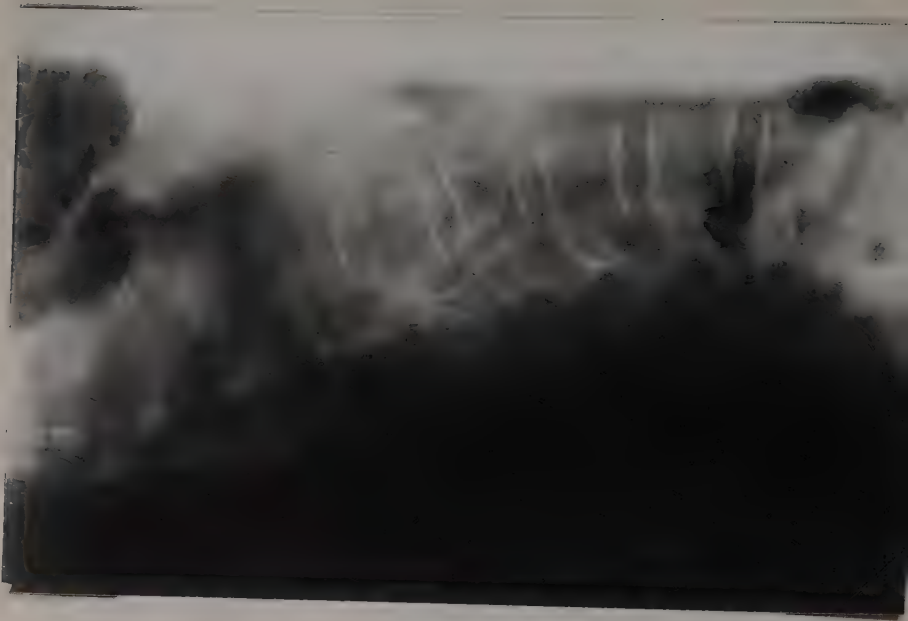


fig. 1



fig. 2

Cette décalcification fait rechercher des anomalies de l'équilibre phospho-calcique. Il existe :

- une hypercalcémie à 125 mg (confirmée par plusieurs examens),
- une hypophosphorémie à 23 mg,
- une hypercalciurie à 640 mg par 24 h,
- une phosphaturie à 900 mg par 24 h,
- les phosphatases sont normales : 1,85 U B,
- le PH sanguin est de 7,47 (7,48 à un second examen),
- une épreuve de résorption tubulaire du P donne : 63 % sans régime préalable, mais la malade ne s'alimente presque pas et reçoit seulement des perfusions glucosées.

Il s'agit donc d'un syndrome biologique d'hyperparathyroïdie.

Biopsie osseuse :

A la crête iliaque gauche est pratiquée le 25 novembre une biopsie osseuse. Nous découvrons des « lésions dystrophiques » de la moelle et de l'os. La moelle est pauvre en tissu hématopoïétique. Les travées osseuses sont grêles, friables, souvent rompues, pratiquement déshabitées. Pas de lésions tumorales malignes. Ces aspects répondent à une ostéoporose.

Un frottis réalisé avec le fragment biopsié donne :

- un pourcentage normal de la lignée granuleuse et normoblastique.
- environ 10 % de plasmocytes.
- pas de cellules tumorales métastatiques.

Nous sommes en présence d'une malade atteinte d'un cancer du col utérin avec métastases ganglionnaires et cutanées et qui présente une décalcification osseuse diffuse et un syndrome biologique qui évoque une hyperparathyroïdie. Mais il ne semble pas exister de métastases osseuses évidentes.

L'évolution :

Elle se fait vers l'aggravation progressive de l'état général :

- la malade se cachectise, sa torpeur progresse,
- la fièvre reste élevée,
- la dyspnée progresse,
- l'adénopathie cervicale augmente de jour en jour, atteint bientôt la taille d'une orange, se ramollit et tend à se nécroser.

L'épanchement pleural droit augmente et nécessite des ponctions répétées,

- la malade s'alimente peu, boit mal, sa peau se dessèche, mais la diurèse reste proportionnellement élevée : 1 litre 500 à 2 litres. Pas de sucre ni albumine dans les urines.

Examens neurologiques et psychiques :

- pas d'hypotonie musculaire,
- pas de déficit moteur,

- les réflexes sont normaux,
- une tendance à la somnolence et à la confusion mentale.

Examen biologique :

- l'anémie reste modérée et ne nécessite que peu de transfusion (3 flacons),
- l'hypercalcémie s'élève jusqu'à 188 mg par litre dans la semaine qui précède le décès,
- la phosphorémie tombe à 22 mg,
- le PH est à 7,70,
- la R A à 80 volumes.

La mort survient le 13 décembre.

Autopsie :

Elle est incomplète et porte :

- sur la 12^e côte qui est prélevée en totalité,
- sur le rein gauche qui est macroscopiquement normal,
- sur le bloc thyro-parathyroïdien... dont nous n'avons malheureusement pas trouvé les parathyroïdes sur les coupes.

Histologie :

- rein normal,
- 12^e côte (fig. 3-4-5) : corticale amincie. Les travées osseuses transversales sont grêles et même par endroits, ont totalement disparu,
- le tissu médullaire est légèrement hypoplasique. Mais les éléments cellulaires sont composés de cellules érythropoïétiques normales. Pas de cellules métastatiques.

Ceci établit qu'il n'existe pas de relation entre l'hypercalcémie et une éventuelle ostéolyse, mais bien une relation directe entre l'hypercalcémie et le volume du tissu tumoral.

Cette observation est intéressante à deux égards :

1°) — Elle nous permet d'étudier avec netteté les éléments du SYNDROME HYPERCALCEMIQUE, quelle qu'en soit la cause.

a) *les éléments cliniques sont :*

- la torpeur,
- l'anorexie et les vomissements,
- l'hypotonie musculaire.

b) *les éléments électrocardiographiques :*

- l'allongement de l'espace P R,
- le raccourcissement de Q T,
- l'effacement des ondes T difficilement repérables,
- les petites ondes U visibles dans certaines dérivations.

c) *des éléments biologiques :*

- la POLYURIE : relative ici — 1,500 à 2 l chez une malade qui ne boit pas, même en l'absence de perfusions,

— la perte de pouvoir de concentration des urines : urines hypotoniques par rapport au plasma :

— plasma : delta éryoscopique
— 0° 57 (300 m 0s m)

— urines : delta éryoscopique
— 0° 46 et — 0° 37 (250 et 200 m 0s m).

Donc même anomalie que dans le diabète insipide.

— la tendance à l'alcalose : le PH sanguin toujours supérieur à 7,40 (jusqu'à 7,50),

— mais une *acidurie paradoxale* : le PH urinaire se trouve entre 6,2 et 6,6,

— par contre, pas d'insuffisance rénale,

— urée no.male,

— cléarence - créatinine : 60 ml/mn.

II) — *Cette hypercalcémie existe sans métastase osseuse :*

a) — arguments histologiques :

— pas de cellules métastatiques dans les biopsies ou pièces d'autopsie... L'autopsie n'a pas été complète sans doute, mais les prélèvements portent sur les zones radiologiquement touchées.

b) — arguments radiologiques :

— l'hypercalcémie des ostéolyses cancéreuses s'accompagne en général d'une phosphorémie normale ou bien élevée à proportion de l'hypercalcémie (LICHTWITZ) mais jamais d'une hypophosphorémie... hyperphosphaturie.

c) — arguments hématologiques :

— les métastases osseuses extensives donnent presque toujours un syndrome sanguin particulier,

— anémie grave,

— réaction myélo-érythroblastique,

— parfois pancytopénie.

Ainsi, il ne paraît guère possible d'envisager que l'hypercalcémie cancéreuse soit ici secondaire à un envahissement métastatique du squelette.

*
**

CAS II. — M. PROT..., 54 ans, tourneur de son état, nous est adressé le 15 avril 1964 pour des douleurs à type de névralgie sciatique :

— irradiant de la fesse jusqu'au talon,

— bilatérales,

— entraînant une impotence fonctionnelle totale avec impossibilité de se maintenir en décubitus latéral,

— une fièvre.

Des injections d'hydrocortisone intrarachidienne font régresser les douleurs. Mais le malade reste

- fiévreux,
- a une VS accélérée,
- présente des opacités du lobe supérieur gauche à la radiographie.

A l'interrogatoire :

- antécédents pathologiques : rien d'évident à part quelques douleurs de type rhumatismal des membres inférieurs depuis 10 ans.

Histoire de la maladie : le malade signale :

- une toux chronique ramenant une expectoration blanc-verdâtre depuis de nombreuses années,
- il ajoute qu'il fume 5 à 6 cigarettes par jour,
- pas de dyspnée,
- un point de côté gauche,
- une gêne sous-mamelonnaire gauche, survenue après une scolie, mais elle disparaît en trois jours.
- par ailleurs, il fait remarquer que, depuis le mois de février, il a de temps en temps une expectoration hémoptoïde.
- pas de wheezing.

A l'examen clinique :

Examen du thorax :

- une légère submatité de la région sous-mamelonnaire gauche,
- quelques râles diffus dans cette même région,
- l'amplication thoracique est normale,
- pas d'asymétrie des hémithorax.
- *une radiographie* standard montre :
 - une coulée d'opacité para et sous-hilaire G,
 - une image de décalcification para-hilaire D,
 - quelques nodules peu nets au sommet gauche.
- *des tomographies* confirment : ces images et particulièrement l'opacité para-hilaire gauche.
- pas de signe de compression médiastinale. Cet ensemble fait pratiquer une bronchoscopie le 8 avril. Le compte rendu du Docteur MOIGNETEAU, nous signale l'existence d'une végétation située sur le versant postérieur de la bronche lobaire supérieur gauche. Une biopsie à la fraise de Rose est pratiquée le 10 avril. Elle ramène un fragment en totalité infiltré par une prolifération tumorale maligne.

Il s'agit d'un « épithélioma malpighien indifférencié » (Dr KERNEIS). Ce qui s'accorde bien avec la notion d'un cancer primitif (Dr MOIGNETEAU).

L'expectoration examinée au point de vue cytologique le 9 avril par M. KERNEIS, montrait un infiltrat à cellules polynucléaires,

avec de nombreuses colonies bactériennes (flore streptococcique non hémolytique — pas de B.K. — pas de staphylocoques pathogènes). Pas de signe cytologique de malignité.

- *Examen des aires ganglionnaires* : négatif.
- *Examen de l'appareil cardio-vasculaire* :
- TA : 13/8 - pouls : 108 à la minute - régulier,
- à part une légère tachycardie, rien à signaler par ailleurs,
- EEG : sensiblement normal.

Examen de l'appareil digestif :

- il existe une anorexie encore modérée,
- le transit gastro-intestinal est normal — pas de diarrhée ni constipation,
- pas d'hépatomégalie ni splénomégalie, ni ascite,
- Grégersen négatif.
- A aucun moment, le malade ne vomit.

Examen de l'appareil génito-urinaire :

- pas de troubles mictionnels,
- FR : hypertrophie prostatique modérée.

Examen neurologique :

- malgré la disparition des douleurs sciatiques, le malade ne peut toujours pas se maintenir en décubitus latéral,
- par ailleurs, rien à signaler.

Le système ostéo-articulaire :

Plusieurs os sont radiographiés. Les vertèbres dorso-lombaires ne présentent rien. A noter : pas de tassement ou pincement des disques intervertébraux. Il n'y a ni image radio-transparente traduisant une décalcification quelconque, ni aspect de densification des différentes zones vertébrales. Les côtes, l'humérus et le crâne, ne montrent ni géodes ni épaississement ni raréfaction du tissu osseux. Les clichés des os du bassin, des fémurs ne visualisent aucune anomalie. Seule, une coxarthrose développée très probablement sur une malformation congénitale de la tête fémorale gauche a été remarquée. Les os de la main et de l'avant-bras, ceux du pied et de la jambe, restent absolument normaux. L'absence de toute tuméfaction locale, densification ou décalcification, nous autorise de conclure qu'aucune lésion osseuse n'est visible.

L'état psychique : le malade est un peu :

- confus et stuporeux, au point de faire suspecter une métastase cérébrale,
- l'EEG est pratiqué : le rythme de base est à 10 c/s. La réaction d'ariêt est normale. Aucune asymétrie ni éléments paroxystiques.

Signes généraux :

- une perte de poids de 10 kgs en 2 mois,
- une fièvre modérée oscillant entre 37°5 et 38°.
- un pouls à 85-90 avons-nous dit.

Examens biologiques : un certain nombre d'examens biologiques ont été faits :

Dans le sang :

- le PH 7,32 au début ; puis plus tard, il était à 7,41 et ensuite 7,68,
- la RA 54 volumes à son admission. Les jours suivants, elle oscilla entre 60 et 70 volumes,
- le $p\text{CO}_2$ était à 32 mm puis à 49 mm,
- le delta éryoscopique : — 0°55 (300 m 05 m),
- hémogramme : 3 640 000 G R,
- l'urée sanguine à 0,25 gr,
- la VS : 73 mm à la première heure,
- la calcémie était à 119 mg/l au début, ensuite elle s'éleva à 126 mg/l,
- les phosphatases alcalines : 2,74 B,
- la kaliémie se trouvait à 5,1 mEq.

Dans les urines :

- la calciurie : 428 mg/24 h puis
551 mg/h,
- le PH urinaire : 6,2,
- le delta éryoscopique : — 1° 74 (615 m 05 m),
- les ions H^+ : 41 mEq/24 h,
- le TRP : 80 %.

Au total, il s'agissait donc d'un malade ayant un cancer bronchique avec une hypercalcémie. Il ne présentait pas de métastases osseuses, mais pulmonaires et radiculaires.

(Voir le tableau synthétique folios 40 et 41).

B. — *Observations résumées de la littérature.*

Depuis l'observation d'ALBRIGHT en 1948 -- observation qui soulignait le caractère insolite d'une hypercalcémie survenue chez une malade porteuse d'un hypernéphrome sans lésion osseuse majeure -- une trentaine de cas aurait été signalée. Ainsi donc nous avons pu relever, dans la littérature de 1950 à 1956, dix cas que PLIMPTON et GELLHORN ont personnellement observés.

Et de 1956 jusqu'aux environs de l'année 1962, plusieurs autres cas ont été rapportés. Dans notre étude, nous en avons retenus quelques-uns dignes d'intérêt.

Dans la présentation de ces observations, nous nous sommes attachés à ressortir spécialement les points les plus intéressants, de nombreux détails ont été donc écartés.

Voici donc les cas rapportés par PLIMPTON et GELLHORN :

CAS n° 1

Agée de 48 ans, M. T. (PH N° 002275) est admise dans le service le 27 juin 1950, pour

- amaigrissement avec perte de poids de 20 kgs,
- anorexie,
- vomissements qui durent depuis 4 mois.

Examen clinique : les auteurs sont frappés par :

- la cachexie de la malade,
- une masse multilobulaire rénitente au niveau de l'annexe gauche. La masse s'est développée jusqu'à mi-chemin de l'ombilic.

Examens para-cliniques :

sanguins :

- anémie modérée,
- VS : 117 mm à la première heure,
- *Calcémie* : 157 à 179 mg/L,
- *Phosphorémie* : 21 à 31 mg/L,
- Serumalbumine à 36 %,
- Globulines sériques à 28 %.

urinaires :

- concentration urinaire : 1023,
- pas de sucre ni albumine,
- pas d'albumoses de Beuce-Jones,
- urée urinaire : 16 mg %.

radiologiques :

- des explorations squelettiques et parathyroïdiennes (laparatomie) ne révèlent rien à signaler.

Le diagnostic d'un adéno-carcinome de l'ovaire gauche est posé. L'ablation tumorale suivie d'une radiothérapie 12 jours après ramène le syndrome biologique à des normes quasi physiologiques. L'état général s'améliore et la malade quitte l'hôpital. Six mois plus tard, une nouvelle tumeur est diagnostiquée. Elle intéresse l'ovaire droit. L'état général s'aggrave. La calcémie s'élève à 135-155 mg ; la phosphorémie est autour de 34-40 mg. Les douleurs abdominales sont sévères. Elle a un œdème généralisé. A sa demande, la malade est allée mourir dans une autre clinique, près de son domicile, avec un taux calcémique de 161 mg/L.

*
**

CAS n° 2 (PH n° 83 0396)

M. E. L..., 49 ans, est admis le 1^{er} avril 1951, pour :

- une toux,

- un amaigrissement,
- une anorexie,
- des nausées datant de plusieurs jours.

Interrogatoire :

Pas d'antécédents pathologiques connus. Le malade signale que 3 ans auparavant, il avait une douloureuse hématurie, suivie de violentes douleurs dans le côté droit de l'hypogastre et que ces douleurs rétrocedèrent spontanément.

Deux crises hématuriques non douloureuses survinrent deux années et demie après. Cette situation l'incite à consulter. Des examens radiologiques de l'appareil urinaire ne découvrent aucune histoire lithiasique. Pas de notion d'hypervitaminose D ni d'hyperconsommation de lait ou de produits alcalins, pouvant faire suspecter le syndrome de Burnett.

Examen clinique à l'entrée :

Masse mobile avec les mouvements respiratoires est trouvée dans la région hypogastrique droite. Fièvre + qui évoluera en clochés intermittents.

Examens para-cliniques :

— sanguins :

HB : 12 g,
VS : 130 mm à la première heure,
Urée : 13 mg %,
Protéines tot. 68 gr,
VS : 110 - 132 mm à la première heure,
Calcémie : 113 - 129 mg/L,
Phosphorémie : 25 - 29 mg/L.

Les phosphatases alcalines sont augmentées : 14,5 U.B. Par ailleurs, il y a une protéinurie évidente et une hématurie microscopique confirmée par la réaction de Sulkovitch.

Une laparotomie exploratrice exigée par la réponse d'une pyélographie rétrograde, pose le diagnostic d'un carcinome du rein droit, qu'on enlève à cette même occasion. Aussitôt après cette intervention, l'amélioration de l'état du malade est à la fois objective et subjective. Dix jours après, l'état du malade se détériore encore. La calcémie est entre 127 et 141 mg ; la phosphorémie oscille entre 26 et 34 mg ; les phosphatases alcalines passent de 11,4 à 14,1 U.B.

La radiographie osseuse ne montre ni métastases osseuses, ni décalcification minime.

Une pyélographie IV et une aortographie montrent encore un carcinome du pôle inférieur du même rein droit. Après une néphrectomie trans-abdominale, le malade rentre chez lui 15 jours plus tard avec un syndrome biologique normal, et un état général bien amélioré.

CAS n° 3 : (PH n° 245 143)

M. H. S..., contremaître, âgé de 47 ans, n'ayant aucun antécédent pathologique. En 1953, il a quelques petits ennuis : troubles de l'attention et de la mémoire.

Au début de l'année 1955, il se plaint

- d'une anorexie,
- de vomissements,
- d'amaigrissement.

Il consulte un praticien qui constate :

- une apathie avec un certain degré de négativisme et de stupor,
- une VS accélérée : 60 mm à la première minute,
- une anémie modérée,
- une hypercalcémie à 113 mg,
- une hypophosphorémie à 23 mg,
- un « hypernéphrome droit » à la radio.

Le 15 septembre de la même année, il est transféré au P.H. (hôpital presbytérien) :

Examen physique : le malade a une fébricule, un pouls accéléré : 130/mn, une respiration à 34/mn, T.A. : 118/76.

Il est cachectique et en état semi-comateux.

Examen général : à la limite de la normale. Une vigoureuse réhydratation est mise en route.

Examens complémentaires :

— analyses sanguines :

- H B : 10 gr 40,
- G R : 3 400 000,
- G B : 8 000,
- la calcémie est autour de 91 mg,
- la phosphorémie invariable : 29 mg,
- les phosphatases alcalines tombent à 7,5 UB.

Le 25 octobre 1955, la calcémie est absolument normale (103 mg), la phosphorémie reste basse : 31 mg. Par ailleurs, les phosphatases alcalines sont à 5 U.B., tandis que la VS reste modérément accélérée : 32 mm à la première heure.

Le malade quitte l'hôpital en état très satisfaisant, six semaines après son admission.

*
**

CAS n° 4 - (PH n° 097 0626)

M. J. G..., polonais, est âgé de 73 ans. Il est examiné en octobre 1949 pour :

- une pollakiurie,

- une perte de poids d'environ 12 kg en deux ans,
- une lombalgie,
- une coxalgie avec douleurs scapulaires.

A son admission au P. H. en 1950, l'examen clinique ne trouve qu'un amaigrissement très profond, proche de la cachexie.

Examens paracliniques :

- sang :
 - H B : 10 g 9,
 - G R : 3 450 000,
 - G B : 11 400,
 - V S : 108 mm/ première heure.

Une pyélographie IV donne une image imprécise du rein droit. Devant la détérioration de l'état du malade, on procède à quelques dosages :

- l'urée sanguine est à 0,71 g,
- la *calcémie* est autour de 148 mg/L,
- la *phosphorémie* se situe à 27 mg/L,
- les phosphatases alcalines à 5 U.B.

Grâce à une réhydratation intensive, la calcémie retombe à 136 mg/L, l'urée sanguine à 0,49 g. Une hypernatrémie de 170 mEq se déclare. Le malade meurt le 22 janvier 1950.

L'autopsie découvre un carcinome du rein droit qui a pénétré le foie, envahi la veine C.I. Elle montre par ailleurs, l'existence des métastases pulmonaires et nerrénaliennes.

— les parathyroïdes sont histologiquement et plus encore macroscopiquement normales.

— la prostate, légèrement volumineuse, est la cause des troubles urinaires.

— Pas de métastases osseuses visibles à l'histopathologie.

Histodiagnostic :

Elle ne fait que confirmer la malignité de la tumeur rénale à grandes cellules claires, de forme très anaplasique.

*
**

CAS n° 5 -

M. B. L... (F.D.H. n° 4087), âgé de 67 ans, est admis dans le service pour :

- une anorexie progressive,
- des vomissements,
- une perte de poids d'environ 5 kg 1/2.

Antécédents pathologiques :

— Hématurie massive due à un hypernéphrome inopérable de type Grawitz, dépisté il y a 8 ans, au cours d'une laparotomie exploratrice. Pas de retour hématurique après cette intervention.

— Pas de troubles digestifs. Et par ailleurs, rien à signaler.

Deux semaines après son admission, le malade se plaint encore de l'anorexie qui devient marquée, de vomissements intermittents et en plus, de nausées de plus en plus fréquentes.

Cliniquement : il y a amaigrissement important, une ascite et une masse abdominale de consistance pierreuse dans le flanc gauche. La masse est immobile et ne suit pas de mouvements respiratoires.

La V.S. est à 90 mm à la première heure. Il y a une leucocytose et une légère anémie. Les protéines totales sont un peu abaissées.

La *calcémie* se trouve à 135 mg/L et la *phosphorémie* à 34 mg/L. Les phosphatases alcalines sont très augmentées : 17,6 U.B. Par ailleurs, on note une protéinurie.

Le bilan radiologique montre un système osseux parfaitement normal et les poumons n'ont rien à signaler. Une pyélographie I.V. présente un rein gauche exclu.

Le malade est désorienté dans le temps et dans l'espace, confus et très fatigué. Malgré des transfusions sanguines et des perfusions de sel disodique de l'acide — éthylène-diamine-tétra-acétique, l'hypercalcémie s'accroît jusqu'à 188 mg/L et l'anémie persiste. Le malade meurt.

L'autopsie révèle un énorme hypernéphrome du rein gauche. Les parathyroïdes sont normales et il n'y a aucune métastase osseuse.

**

CAS n° 6 -

Mme F. E... (F.D.H. n° 3453), femme de ménage, âgée de 69 ans, entre à l'hôpital à la suite d'une léthargie datant de plusieurs mois, et d'une douleur au niveau du 1/3 inférieur de la jambe gauche.

Antécédents : panhystérectomie pour un carcinome de l'endomètre en 1950. Jusqu'en 1953, sa santé est restée satisfaisante.

Examen clinique : il est négatif :

Les examens paracliniques montrent :

- une V.S. accélérée : 40 mm à la première heure,
- un système osseux exempt de tout processus tumoral ou métastatique,
- une anémie modérée.

Les douleurs de la jambe disparaissent spontanément quelques mois plus tard.

Pour prévenir la rechute du carcinome opéré auparavant, on prescrit une radiothérapie de 1800 dans la zone lombaire. Améliorée subjectivement, la malade quitte l'hôpital.

Quelques mois après, elle est réadmise pour une léthargie et

une confusion mentale. Elle présente une désorientation temporo-spaciale et une agitation.

Un bilan sanguin montre :

- une *hypercalcémie* à 196 mg/L,
- une anémie et une V.S. bien accélérée,
- une *hypophosphorémie* à 23 mg/L,
- une anémie et une V.S. bien accélérée. Le reste est normal.

De nouvelles explorations radiologiques prouvent l'intégrité cardio-vasculaire et respiratoire.

Malgré une réhydratation massive, la calcémie n'accuse qu'une baisse légère : 170 mg/L.

Une laparotomie exploratrice des parathyroïdes, ne montrent rien d'anormal de ce côté-là.

Une hyperazotémie de 0,51 g est notée quelque temps avant son décès. Malgré des perfusions de E.D.T.A., la malade meurt dans un état léthargique important.

L'autopsie met en évidence une grosse « tumeur pelvienne droite », ayant l'allure histologique d'un carcinome endométrial.

Des pièces osseuses prélevées à de différents endroits, ne montrent aucune métastase. Quelques dépôts calciques dans les reins, lesquels sont le siège d'une pyélonéphrite.

*
**

CAS n° 7 -

Mme X..., professeur de 53 ans, fut admise pour

- une polyurie,
- une polydipsie,
- une anorexie et des troubles psychiques.

Antécédents : on relève une panhystérectomie en 1943 pour un carcinome endométriel. Sa santé n'a plus connu d'ennuis après cette intervention.

Histoire de la maladie actuelle : Elle commence en 1945, année à laquelle la malade présente :

- une nycturie de 8 à 10 fois. Tous les examens neurologiques et métaboliques n'expliquent rien.
- une asthénie apparaît en 1948. Elle est considérée d'origine psycho-somatique.
- en 1950, elle a des arthralgies migratrices avec gonflements articulaires. Il n'y a pas de fièvre.
- La malade présente une anémie à cette dernière époque.
- en 1953, elle se plaint :

- de douleurs abdominales,
- d'un fébricule.

Les analyses sanguines montrent une calcémie de 96 mg/L, une phosphorémie à 36 mg/L. Les phosphatases alcalines sont autour de 4,3 U.B.

En 1954, une laparotomie exploratrice ne prouve pas la récidence de la tumeur endométriale ni une anomalie quelconque.

En raison d'une splénomégalie, on fait une splénectomie suivie des examens histologiques. Ceux-ci restent normaux.

L'état général s'améliore temporairement. Elle quitte l'Hôpital.

Elle est réadmise en clinique en 1955 à la suite d'un amaigrissement qui, à l'examen, n'a pu s'expliquer. La V.S. est accélérée : 100 - 150 mm à la première heure. La calcémie se situe à 151 mg/l. et la phosphorémie à 36 mg/l. Les taux de phosphatases alcalines sont normaux. L'azotémie est à 0,32 g. Celle-ci restera dans les limites de la normale jusqu'à quelque temps avant le décès où elle atteindra 0,82 g.

Aucune lésion osseuse, radiologiquement visible, de nature métastatique. Des études histologiques des ganglions, le test de Kveim écartent une éventuelle sarcoïdose.

Une corticothérapie instituée pour combattre l'hypercalcémie s'avère totalement inefficace.

La malade meurt dix mois et demi après son hospitalisation.

A l'autopsie : le système osseux présente un processus ostéoporotique avec absence totale de toute lésion métastatique ou primitivement maligne.

On découvre une tumeur maligne anaplasique de la région rétro-péritonéale droite, sans aucune preuve d'une récidence du cancer de l'utérus opéré 12 ans auparavant. Rien d'anormal du côté de glandes parathyroïdes. Quelques dépôts calciques avec calculs dans l'appareil rénal.

*
**

CAS n° 8 -

Une femme noire de 50 ans est hospitalisée pour une adénopathie supra-claviculaire, indolore, apparue neuf semaines plus tôt.

Examen physique : Il montre

- une fièvre,
- une tachycardie avec un pouls à 128 à la minute,
- une hypertrophie ganglionnaire, superficielle, généralisée,
- une légère tachypnée,
- la T.A. est normale : 135/85.

Biopsie ganglionnaire : Elle pose le diagnostic de la maladie de Hodgkin.

On pratique un bilan sanguin :

- V.S. : 38 mm à la première heure,
- une *hypercalcémie* de 134 mg/L.,
- une *phosphorémie* de 8 mg/L,
- une électrophorèse sur papier, montre une élévation des globulines α 2 et β .

Au point de vue urinaire, on note une protéinurie et des rares cylindres.

Radiologiquement on note la présence des adénopathies médiastinales.

Trois mois avant la mort, la calcémie est à 128-231 mg/L ; la phosphorémie se trouve entre 19 et 36 mg/L. Un mois avant son décès, l'azotémie se situe à 0,49 mg. La calciurie oscillait entre 260 et 427 mg par 24 heures.

L'association d'une corticothérapie à la radiothérapie, des injections de la moutarde azotée et une réhydratation intensive, semble améliorer la malade.

- la calcémie tombe à 128 mg/L,
- la phosphorémie se maintient à 38 mg/L,
- la calciurie se réduit à 297 puis à 58 mg/24 h.

Puis, l'hypercalcémie remonte de plus belle, malgré un renforcement de la réhydratation et la mise en route de l'E.D.T.A.

La malade décède après avoir passé par une léthargie progressive.

La nécropsie montre une infiltration tumorale au niveau des poumons, une hypertrophie généralisée des ganglions, le corps thyroïde et les parathyroïdes sont normaux.

Les prélèvements osseux (sternum, côtes, corps vertébraux, os du bassin), ne démontrent rien de spécial à noter.

*
**

CAS n° 9 -

F. E... (F.D.H. n° 5017) - Femme de 70 ans, est admise pour un carcinome bronchique causant une grande faiblesse et une anorexie. Les examens cliniques et paracliniques montrent les éléments suivants :

- une hypertension artérielle,
- une V.S. accélérée,
- un carcinome différencié à la bifurcation des bronches inférieures droites, carcinome dont la nature histologique a été prouvée par une bronchoscopie.

Par ailleurs, on note une image ostéoporotique plutôt que métastatique, particulièrement au niveau des vertèbres.

Cette tumeur, dont l'inopérabilité est démontrée par une thora-

cotomie exploratrice, est soumise à une radiothérapie survoltée. Devant la persistance de l'anorexie et l'apparition d'une stupeur, on procède à quelques analyses :

- la calcémie : 169 mg/L,
- la phosphorémie : 29 mg/L,
- l'azotémie : 0,50 g,
- la calciurie : 210-275 mg/24 h.

Aucune métastase osseuse au cours des radiographies renouvelées. Une réhydratation associée à l'E.D.T.A. ne provoque qu'un abaissement transitoire de la calcémie.

La malade meurt avec une hypercalcémie de 140 mg/L et une azotémie de 0,32 g.

La nécropsie met à jour un énorme « néoplasme splénique » de nature histologique réticulo-sarcomateuse.

Apparemment, la malade était guérie de son carcinome bronchique. Les parathyroïdes et le système osseux sont absolument normaux.

*
**

CAS n° 10 -

J. K..., antiquaire, âgé de 59 ans, entre à l'hôpital à la suite d'une toux, d'un amaigrissement, d'un point de côté et d'une expectoration hémoptoïde par intermittence.

Cliniquement, on note en particulier une hépatomégalie et une diminution du M.V. au niveau du lobe droit.

Biologiquement, il y a une leucocytose modérée, une V.S. accélérée, une calcémie plutôt normale : 105 mg/L et une phosphorémie à 40 mg/L.

Radiologiquement, on dépiste un « carcinome à cytologie squamateuse », des 2/3 supérieurs du poumon droit, confirmée par des études histologiques. En raison d'un envahissement médiastinal important, la tumeur est inopérable. *Aucune métastase osseuse.*

Le malade est ensuite confus et partiellement désorienté. La calcémie monte à 157 mg/L, puis 169 mg/L. Le P sérique tombe à 29 mg.

Le malade meurt une semaine après la constatation de ces taux élevés du calcium sérique.

L'autopsie prouve l'existence de cette tumeur et des métastases médiastinales et des lobes moyen et inférieur. Absence de toute lésion osseuse, parathyroïdienne et thyroïdienne.

*
**

CAS n° 11 -

En 1961, un cas aussi intéressant nous fut rapporté par NOE-NINCK, SIX et VAN LAETHEM.

Dossier Kz 4, 28 - 1961.

Antécédents : Agée de 45 ans la malade a subi une opération à l'âge de 39 ans, pour un adénome du sein.

Malgré un inconfort digestif de longue date, aucune preuve radiologique d'un ulcère gastro-duodéal.

Histoire de la maladie : les points les plus importants sont l'existence des vomissements depuis plus de 2 à 3 semaines et une constipation.

Cliniquement il y a :

- des troubles caractériels et de la conscience, allant de la somnolence à la torpeur,
- une ascite,
- une tumeur pelvienne gauche.

Une laparotomie exploratrice met en évidence une tumeur ovarienne de 700 gr et de 11×8 cm de dimension. Il s'agissait histologiquement d'un carcinome papilliforme.

Après l'exérèse néoplasique, la malade a une véritable guérison : l'appétit revient, transit intestinal régulier, les vomissements s'arrêtent et l'esprit est « clair ».

Il faut noter cependant que les radiographies ne montraient aucune trace de métastase osseuse. Par ailleurs, on pouvait seulement signaler une décalcification floue, discutable au niveau des pieds et des dernières phalanges des doigts.

En outre, la *calcémie* qui était au départ de 161 mg/L se trouva à 80-81 mg/L. La *phosphorémie* passa d'un *taux assez bas* à son niveau normal. La *cléarence* de créatinine alla de 40 ml/min à 43 ml/mm après l'intervention. On a vu le T.R.P. bas avant, il augmenta ensuite et la *cléarence* du P passa de 12,2 à 2,3 ml/mn.

Aucune métastase osseuse décelable. La malade sortit de l'hôpital dans un excellent état de santé.

*
**

En 1956, CONNOR, WILLIAM et Coll., présentent dans la littérature, les deux cas suivants :

CAS n° 12 -

Un homme de 69 ans, porteur d'un carcinome bronchique, présente une hypercalcémie et une hypophosphorémie. On constata après l'ablation de la tumeur, la disparition du syndrome biologique.

Quatre mois plus tard, l'apparition d'une masse intrathoracique s'accompagna d'une nouvelle poussée hypercalcémique. L'autopsie de ce malade qui décède au cours de cette dernière crise, ne montra ni macroscopiquement, ni au point de vue histologique, aucune lésion métastatique de l'os.

CAS n° 13 -

Un autre malade de 62 ans, a été admis dans leur service, encore une fois pour cancer bronchique.

Sans aucun signe de métastase osseuse, une hypophosphoremie associée à une élévation de la calcémie apparurent. L'opération de la tumeur fut rapidement suivie du retour à la normale du calcium et du phosphore sériques.

Une biopsie faite au cours de cette intervention, ne montra histologiquement aucune lésion osseuse, mais plutôt quelques signes de résorption de l'os.

*
**

CAS n° 14 -

Par ailleurs SCHATTEN et collaborateurs nous livrent en 1958, le protocole suivant :

Une vieille femme est admise le 12-9-1956 à leur institut du cancer, pour une ulcération avec adénopathie satellite volumineuse, au niveau de la région inguinale droite.

Ils procèdent aux examens complémentaires :

analyses sanguines :

- calcémie : 114,4 mg/L,
- phosphatase : 1,4 U.B.,
- P sérique : 26 mg/L,
- S albumine : 24 %,
- S globulines : 33 %.

Un nouveau dosage de phosphatases alcalines : 4,5 U.B. Tous les examens radiologiques du squelette et du thorax sont négatifs. Les explorations parathyroïdiennes et thyroïdiennes : N.

Une semaine après, la malade présente une léthargie, des vomissements intermittents et une confusion mentale.

La calcémie monte à 117,2 mg/L, puis à 119 mg/L ; la *phosphorémie* est à 17 mg/L et le T m P se situe à 2 mg/mm, puis à 3 mg/mm. L'état général et les vomissements s'aggravent. L'excision de la masse améliore, en 72 heures, temporairement la malade. Car une troisième masse inguinale gauche, accompagnée d'une crise hypercalcémique, des hémorragies profuses de la plaie de la 2^e intervention, apparurent. L'état général s'aggrave.

La malade meurt 3 mois après son admission dans le service.

A l'autopsie, on note l'extension métastatique au niveau des ganglions iliaques, du foie, des mésentères et de la surface péritonéale, des ganglions trachéo-bronchiques et de la plèvre.

Pas d'atteinte osseuse évidente. Les parathyroïdes et le corps thyroïde sont normaux.

CAS n° 15 -

En outre, l'observation qui va suivre, a été publiée par STONE, WATERHOUSE et TERRY en 1961.

Il s'agissait d'une jeune femme noire de 34 ans, mère de 7 enfants. Elle a été admise dans leur service pour douleurs de la jambe gauche et de mouvements abdominaux. Cette femme avait subi une radiothérapie en 1956, pour une masse cervicale, épidermoïde, de nature carcinomateuse.

En dehors du syndrome douloureux, elle se plaignait d'une fréquence épisodique, de la fièvre, des vertiges et une constipation marquée. Les examens physiques notaient principalement : T.A. à 108/76, température à 39°5.

La malade était maigre et avait une adénopathie inguinale bilatérale, plus volumineuse à gauche. Gynécologiquement, le col portait un carcinome avec extension.

Au point de vue biologique, ils remarquaient en particulier : une anémie, une leucopénie, une calcémie qui oscillait pendant un an entre 225 et 84 mg/L. La moyenne de tous les chiffres se situait autour de 128 mg/L (calcémie). La phosphorémie se trouvait entre 27 et 49 mg/L. Et la moyenne était à 34 mg/L pendant toute l'année. La calciurie s'étendait entre 242 et 805 mg/24 h. Sa moyenne était autour de 550 mg/24 h.

Les phosphatases alcalines étaient augmentées et atteignaient même 18 U.B.

500 mg d'hydrocortisone, dose abaissée ensuite, fit baisser la calcémie à 111 mg par 24 h, puis à 100 mg/L. L'amélioration de l'état général fut considérable.

La radiologie du squelette fut négative.

Après l'ablation tumorale, suivie d'une corticothérapie à dose modérée, la calcémie tomba à 84 mg/L.

La malade décède un an après son admission à l'hôpital.

A l'autopsie, absence de métastase osseuse, une insignifiante hyperplasie parathyroïdienne et une pyélonéphrite avec hydronéphrose, sont démontrées. La tumeur du col utérin était d'une malignité évidente. Il y avait des métastases hépatiques, pulmonaires et des ganglions pelviens.

**

CAS n° 16 -

Il a été publié par LUCAS en 1960. Il s'agissait d'un homme de 49 ans qui, tout en étant quelque peu capable de travailler, a souffert pendant trois semaines de troubles digestifs avec un syndrome abdominal douloureux et constipation, d'une somnolence, d'une

polyurie, d'une polydipsie, et de vomissements sévères ayant entraîné une perte de poids de 12,5 g.

A part le syndrome biologique suivant, cliniquement les examens étaient négatifs :

- *calcium sérique* : 116 mg/L,
- *glycémie* : 90 mg %,
- *phosphore minéral* : 22 mg/L,
- *phosphatases alcalines* : 20 unités K.A.,
- *potassium* : 2,6 mEq.

L'électrophorèse montrait une légère augmentation des gammaglobulines. Radiologiquement, aucun élément métastatique au niveau du squelette.

On pensa malgré tout à un hyperparathyroïdisme. Mis à un traitement composé du glucose et d'un supplément potassique, le malade connu, pendant les dix premiers jours, de son hospitalisation, une légère amélioration. Toutefois, le syndrome abdominal s'accroissait.

Le calcium sérique dosé de nouveau, montrait un taux de 118 mg/L ; le phosphore : 13 mg/L. Cependant, la kaliémie restait constamment basse. La calciurie se situait entre 350 et 550 mm/24 h. L'urée sanguine grimpa à 0,90 g.

Cette aggravation oblige une intervention exploratrice des glandes thyroïdes et parathyroïdes. Celles-ci resteront à la limite de la normale.

36 heures après l'opération, le malade fut inconscient. Il fut mis à la cortisone : 100 mg tous les deux jours en I.M. et l'hydrocortisone 100 mg I.V. ; six heures après ce traitement, le malade recouvre son psychisme, parle et se met à boire. Le calcium sérique retombe à 140 mg/L, l'urée à 0,77, le P à 34 mg/L.

Ensuite, la calcémie atteignit un chiffre plus bas : 111,5 mg. Le K. resta à la limite de la normale.

Quelques jours plus tard, l'urée remonta à 1,58 g, le calcium continua à baisser jusqu'à 105 mg, puis rapidement, il s'éleva à 162 mg/L. On poursuit le traitement à la cortisone et l'on ajoute l'E.D.T.A. sodique. Aucun effet favorable : le malade meurt.

A la nécropsie, on découvre :

- la queue du pancréas anormale, presque envahie par une adéno-carcinomatose mésentérique,
- une pancréatite paraissait évidente,
- un état nécrotique des organes abdominaux.
- Macroscopiquement et à l'histopathologie, le système osseux restait indemne.

(voir le tableau synthétique folios 42, 43, 44 et 45)

T A B L E A U S Y N T H É T I Q U E

Malade	Mme M...	M. Prot....
Age	56 ans	54 ans
Tumeur	du col utérin	bronchique
Métastases osseuses	—	—
Métastases extra-os.	ganglionnaires et cutanées	pulmonaires et radiculaires
État de conscience	confusion mentale	excitations, confusion mentale, délire
Vomissements	+ +	—
Tachycardie	—	—
Signes enurologiques	—	—
Diurèse	légerement élevée	névralgie sciatique bilatér.
Calcémie	125-188 mg / l.	N
Phosphorémie	23-22 mg / l.	119-126 mg / l.
Phosphatases alcalines		38-25 mg / l.
T. R. P.	63 %	2,7 U.B.
Calciurie / 24 h.	640 mg	80 %
pH sanguin	7,47-7,50	428 mg
pH urinaire	6,2-6,6	7,32-7,68
Réserve alcaline	80 volumes	6,2
		50-70 volumes

p C02	—	32-49 mm / H
V.S. à la 1ère h.	120 mm	73 mm
Anémie	+	+
Kaliémie		5,1 mEq
Delta cryoscopique sanguin	— 0°57 (308 m0sm)	—0°55 (300 m0sm)
Delta cryoscopique urinaire	—0°46 et —0°37 (250 et 200 m0sm)	
Urée sanguine		0,20 g
ions H+		41 mEq
E.C.G.	anomalies des PR, QT, ondes T avec présence d'ondes U à certaines dérivations	N
E.E.G.	—	N
Radio osseuse	décalcification ostéoporotique	—
Biopsie osseuse	lésions dystrophiques et ostéoporotiques	
Parathyroïdes	---	—
Autopsie	pas de cellules métastatiques - parathyroïdes normales - éléments astéoporotiques ++	
Effets des corticoïdes		—
Radiothérapie		

TABEAU SYNTHÉTIQUE

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Age	48	49	47	73	67	69	x...	50
Tumeur	Ovarienne	Rénale	Rénale	Rénale	Rénale	Utérine	Rénale	M. de Hodgk.
Métastases osseuses	—	—	—	—	—	—	—	—
Métastases extra-osseuses	—	Péritoine Vaiss.	—	Poumons Surrén.	—	—	—	Poumons
Etat de conscience	N	+	+	+	+	+	+	N
Vomissements	+	+	+	—	+	—	—	+
Tachycardie	—	—	+	—	—	—	—	+
Signes neurolog.	—	—	—	—	—	—	—	+
Diurèse	—	—	—	—	—	+	—	+
Calcémie	103-179	92-141	91-113	Pollakiurie	—	—	Polyurie	—
Phosphorémie	21-40	25-35	23-31	136-148	135-188	170-196	122-151	128-231
Phosphatases alcal.	7,1 U.B.	4,5-14 U.B.	5,4-7,8 U.B.	27	34	23	36	9-38
T.R.P.	—	—	—	3,9-5 U.B.	17,6 U.B.	6,2 U.B.	4,3-6,4 U.B.	3,5,3 U.B.
Calcémie / 24 h.	—	456	—	—	—	—	—	—
Phosphat. / 24 h.	—	—	—	—	—	—	—	58-427
pH sanguin	—	—	—	—	—	—	—	—
pH urinaire	—	—	—	—	—	—	—	—
R.A.	—	—	—	—	—	62 Vo.	—	—

p C02

V.S. à la 1ère h.	110-117	110-132	32-130	108	90	40-114	100-150	38
Anémie	+		+			+		
Kaliémie					4,8			
Delta cryoscopique sanguin								
Delta cryoscopique urinaire								
Urée sanguine		0,13		0,44-0,71		0,32-0,51	0,32-0,82	0,25-0,49
ions H+								
E.C.G.								
E.E.G.								
Radio osseuse	Décalc. minime	—	—	—	—	Processus dégénér.	—	—
Biopsie osseuse	—	—	—	—	—	—	—	—
Parathyroïdes	—	—	—	—	—	—	—	—
Autopsie (os)	—	—	—	—	—	—	—	—
Effets des corticoïdes	Transitoires					Transitoires		Transitoires
Radiothérapie	Effets transitoires					Effets transitoires		Effets transitoires

TABEAU SYNTHÉTIQUE (SUITE)

Cas	9	10	11	12	13	14	15	16
Age	70	59	45	69	62	X...	34	49
Tumeur	Bronch.	Bronch.	Ovarien.	Bronch.	Bronch.	Adénocarcinom. intra-guinal	Cancer du col utérin	Pancréatique ?
Métastases osseuses	—	—	—	—	—	—	—	—
Métastases extra-osseuses	Rate	Poumons	Poumons			Nom-breuses	Poumons Foie Gangl. pelviens	Mésentériques ?
Etat de conscience	N	+	++	N	N	++	+	+
Vomissements	—	—	+++	—	—	++	—	+++
Tachycardie	—	—	—	—	—	—	+	—
Signes neurolog.	—	—	—	—	—	—	+	—
Diurèse	N	N	N	N	N	—	+	—
Calcémie	113-169	105-169	80-161	Augmentée	Augmentée	N	N	Polyurie
Phosphorémie	29	29-40	31	Abaissée	Abaissée	108-117	84-225	105-162
Phosphatases alcal.	3,1 U.B.	2,1-4,2 U.B.	4-6,4 U.B.			26-32	27-49	13-34
T.R.P.	—	—	2,3-12,2 ml/mm			1,4-4,5 U.B.	11-18 U.B.	20 U.K.A.
Calciurie / 24 h.	210-275	—	400				242-802	350-550
pH sanguin	—	—	—					
pH urinaire	—	—	—					

C. — COMMENTAIRES

Nos deux observations présentent une hypercalcémie survenue chez des malades atteints de tumeur maligne, sans que l'on puisse attribuer à des métastases osseuses la responsabilité de cette anomalie biologique.

DANS QUELLE MESURE POUVONS-NOUS AFFIRMER L'INTEGRITE DU SQUELETTE ?

Bien qu'il n'y ait pas eu de vérification nécropsique chez la 2^e malade et que cette vérification ait été incomplète chez la première, nous pensons pouvoir l'affirmer sur les arguments suivants :

1° — *arguments radiologiques :*

— chez Mme M... qui souffrait de douleurs diffuses, l'image radiologique du squelette est celle d'une décalcification diffuse, prédominant sur le rachis et le bassin. Il n'y a pas d'image ostéolyse ou de condensation anormale, pas de fracture. Pas de tassement vertébral. Jamais une métastase cancéreuse ne se manifeste par une telle déminéralisation diffuse (LIEVRE). Les os sont toujours évidés de l'intérieur. Il y a toujours des foyers massifs, des irrégularités dans l'extension du cancer.

— chez M. PR... la sciatique bilatérale fait évidemment envisager une métastase osseuse, mais les clichés du rachis et du bassin sont incapables de la mettre en évidence. Il en est de même de toutes les autres pièces du squelette : crâne, thorax... On pourrait cependant objecter que les métastases existent, mais sont encore au stade microscopique, infra-clinique. Mais elles rendraient mal compte alors d'une telle hypercalcémie. Au reste, nous ne les avons pas retrouvées histologiquement.

2° — *arguments hématologiques :*

Ce sont, bien sûr, des arguments indirects, mais non dépourvus de valeur. Nos deux malades avaient une anémie

modérée (3 400 000 et 3 600 000 gr), mais qui ne s'est pas aggravée dans le cours de l'évolution de la maladie et n'a nécessité, chez la première malade, que de rares transfusions. Aucun des deux n'a donc présenté les anomalies hématologiques si fréquemment liées à l'envahissement de la moelle par des cellules tumorales : anémie grave de type aplastique, réaction érythro-myéloïde, pancytopénie..

4° — Enfin on peut retenir aussi un *argument biologique*/L'hypercalcémie par ostéolyse massive d'origine métastatique, est en général une hypercalcémie isolée, sans hypophosphorémie. Le phosphore sanguin est normal ou même élevé à proportion de l'hypercalcémie (LICHTWITZ). Il est exceptionnel qu'on y trouve, comme dans nos deux cas, une hypophosphorémie, si nette dans le premier cas qu'il faisait évoquer, avec la décalcification diffuse, un véritable hyperparathyroïdisme.

Aussi pouvons-nous conclure que nos deux malades répondent à ce syndrome de pseudo-hyperparathyroïdie déjà décrit chez des sujets atteints de tumeur sans métastase osseuse. Nous allons étudier les éléments de ce syndrome en nous basant sur nos deux observations et sur celles que nous avons relevées dans la littérature, c'est-à-dire en tout, sur 18 cas.

CHAPITRE III

ETUDE ANALYPTIQUE

A. — *La tumeur primitive et ses métastases.*

1°) *Le cancer primitif* : son origine est très variable, mais certaines tumeurs se retrouvent avec une certaine prédilection :

— tumeur bronchique : CONNOR, cas n° 10 de PLIMPTON et GELLHORN, cas du Mass. Génér. Hosp. notre observation n° 2...

— tumeur du rein : COPE (), ALBRIGHT (1), PLIMPTON (4),

— tumeur ovarienne : PLIMPTON (1), NOENINCK (1)...

Mais aussi :

— tumeur vésicale : SVANE (),

— tumeur utérine : notre observation n° 1, malade n° 6 de PLIMPTON...

— tumeur pancréatique : LUCAS (1),

— tumeur du sein, du foie, lymphomes malins...

2°) *Les métastases extra-osseuses* : elles sont fréquentes :

— métastases ganglionnaires (notre observation n° 1),

— métastases pleurales (id.), péritonéales, mésentériques...

Il semble d'ailleurs, comme on le verra, y avoir une certaine relation entre le volume de la tumeur ou de ses métastases et l'importance du syndrome hypercalcémique.

Leur ablation a pu, dans certains cas, entraîner une régression au moins temporaire, de l'hypercalcémie, ce qui établit la responsabilité de la tumeur elle-même, en dehors de toute atteinte osseuse.

3°) *L'absence de métastases osseuses :*

Nous pensons l'avoir démontrée dans nos deux observations malgré une autopsie incomplète. Dans la plupart des autres observations de la littérature, cette intégrité osseuse est prouvée radiologiquement ou histologiquement.

Un examen radiologique complet du squelette et souvent aussi une autopsie extensive, ont été réalisés dans les cas suivants :

— PLIMPTON et GELLHORN : cas nos 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10.

— CONNOR : cas n° 1 (le malade n° 2 n'a eu qu'une biopsie osseuse).

— tous les cas de SCHATTEN et STONE, de LUCAS, de SVANE.

— dans le cas du Massachusset General Hospital.

Il faut remarquer à ce sujet que le cas principal d'AL-BRIGHT et REIFENSTEIN (1) ne répond pas exactement à la définition du syndrome, puisqu'il existait une petite ostéolyse de l'aile iliaque. Mais la disproportion entre cette lésion discrète et une hypercalcémie importante avait déjà frappé les auteurs qui, les premiers, ont eu le mérite de soupçonner que l'ostéolyse n'était pas la cause de l'hypercalcémie.

Dans aucune observation de la littérature, nous ne retrouvons cette décalcification diffuse, si nette chez notre malade n° 1, et qui complète de façon frappante le tableau du pseudo-hyperparathyroïdisme. Seul, NOENINCK signale chez sa malade, une certaine décalcification des pieds et des dernières phalanges des doigts.

B. — *Signes cliniques qui accompagnent l'hypercalcémie.*

Ce sont ceux qui peuvent être observés dans toute hyper-

calcémie, quelle qu'en soit l'étiologie (hyperparathyroïdie, hypervitaminose D, tumeurs,...) et qui sont maintenant bien classiques.

1°) *Les signes digestifs :*

Une anorexie habituelle. La soif est fréquente ; la constipation, des nausées et des vomissements également.

2°) *Les signes nerveux et psychiques :*

Notre malade n° 1 nous avait frappé par sa torpeur que n'expliquait aucune hyperazotémie et qui progressa vers le coma à phase terminale.

Dans le cas n° 2, une agitation, une confusion mentale, un petit délire nous avaient d'abord orientés vers une métastase cérébrale du cancer bronchique. Devant la négativité, des recherches dans ce sens, nous pensâmes à une hypercalcémie qui fut confirmée.

De tels troubles sont maintenant bien connus : vertiges, torpeurs, somnolence, coma progressif... se voient. Et par ailleurs, une hypotonie musculaire, une abolition de réflexes, peuvent se voir, mais nous ne les avons pas trouvés chez nos malades.

Les signes nerveux et les signes digestifs peuvent revêtir une allure aiguë, posant alors un problème diagnostique difficile, surtout si la tumeur originelle est méconnue. (cas Massachusset General Hospital). Ils imposent aussi une thérapeutique d'urgence. Dans quelques cas, ils ont conduit à une parathyroïdectomie ou tout au moins à une exploration de ces glandes (LUCAS).

Enfin, ces symptômes ont encore la particularité de pouvoir régresser, lorsque la calcémie est abaissée par un des moyens thérapeutiques que nous reverrons plus loin.

3°) *Les signes cardiaques :*

La tachycardie est habituelle, mais nous ne l'avons pas

retrouvée chez nos malades. Des altérations électrocardiographiques étaient par contre évidentes chez Mme M...

- allongement de PR,
- raccourcissement de Q-T,
- effacement des ondes T, difficilement repérables,
- petites ondes U dans certaines dérivations.

L'ECG du second malade était normal.

Il faut noter que ces modifications électriques n'ont de valeur que s'il n'existe pas, associée à l'hypercalcémie, une autre anomalie électrolytique comme l'hypokaliémie, susceptible à soi-seule, de modifier l'onde T et de provoquer l'apparition d'une onde U. Or, l'hypokaliémie a été signalée récemment comme complication de certaines tumeurs non endocriniennes.

C. — *Etat des parathyroïdes.*

La ressemblance étroite de ce syndrome hypercalcémique et hypophosphorémique des tumeurs sans métastases osseuses avec l'hyperparathyroïdie vraie, a frappé tous les auteurs qui n'ont pas manqué, pour la plupart, d'explorer avec soin, l'état des glandes parathyroïdes de leurs malades.

Nous n'avons pas malheureusement d'éléments nouveaux à apporter à ce sujet. Le malade n° 2 a été perdu de vue avant son décès. La malade n° 1 n'a pu avoir qu'une vérification autopsique incomplète. Cependant, le bloc thyro-parathyroïdien avait été prélevé avec la trachée. Une dissection soigneuse de la pièce n'a malheureusement pas permis de retrouver les parathyroïdes. Il est permis de penser qu'elles auraient été trouvées plus aisément, si elles avaient été anormalement augmentées de volume.

La littérature nous fournit quelques investigations plus complètes :

La majorité des auteurs qui ont effectué un examen post mortem, ont trouvé des glandes normales, tant en volume qu'histologiquement (PLIMPTON et GELLHORN, SCHATTEN, SVANE...).

Dans l'observation de LUCAS, l'aggravation de l'état du malade et l'élévation rapide de l'hypercalcémie, ont incité l'auteur à explorer chirurgicalement les parathyroïdes dans l'espoir d'y trouver un adénome. Cette intervention montra des glandes normales qui furent laissées en place.

Seul, STONE, procédant à la même vérification chirurgicale pour les mêmes raisons, découvre des parathyroïdes un peu grosses. L'histologie y montre une hyperplasie cellulaire. Trois glandes sont enlevées. Le lendemain, la calcémie reste inchangée. Elle tombera cependant à 84 mg, cinq jours plus tard, mais cette baisse, dont le bénéfice ne peut être attribué avec certitude à la parathyroïdectomie, ne sera que transitoire.

Au total, il semble que l'on puisse admettre que les parathyroïdes sont normales dans ce syndrome pseudo-hyperparathyroïdien.

D. — *Le syndrome biologique phospho-calcique.*

1 — *LES SYNDROMES SANGUINS.*

a) *l'hypercalcémie* : si l'on adopte pour limite supérieure de la normale, le chiffre de 110 mg par litre, nous voyons que la calcémie est franchement pathologique dans nos deux observations et dans celle de la littérature :

— chez Mme M... (observation 1) la calcémie passe de 125 mg au début, de l'hospitalisation, à 188 mg à la phase terminale de la maladie.

— chez M. PR... (observation 2), elle passe de 112 mg au début à 126 mg à la sortie.

Cette hypercalcémie est variable d'un moment à l'autre. Elle semble le plus souvent s'élever avec l'aggravation de la maladie causale. On peut voir ainsi atteindre des chiffres énormes : 225 mg par l. (STONE),

231 mg par l. (cas 8 de PLIMPTON).

Cette hypercalcémie s'accompagne le plus souvent de manifestations cliniques et biologiques, que nous verrons

plus loin, et qui semblent fonction du taux du calcium sérique.

Dans quelques observations, l'élévation de la calcémie est brutale et entraîne des troubles graves obligeant à une thérapeutique d'urgence.

b) *La calciurie* : nous la trouvons augmentée dans nos deux cas :

— 640 mg par 24 H. (cas n° 1),

— 428 et 551 mg par 24 H (cas n° 2).

La revue de la littérature la montre également élevée, mais de façon variable, inconstante. En général, elle dépasse 200 mg par 24 h, STONE signale une calciurie de 800 mg par jour.

Elle explique la néphrocalcinose trouvée à l'autopsie de certains de ces malades (SVANE) et, si aucun cas de lithiase n'est rapporté, cela tient sans doute à la faible durée de survie des sujets qui n'ont pas le temps de constituer des calculs, comme le font les hyperparathyroïdiens vrais, dont l'affection dure souvent des dizaines d'années avant d'être découverte.

c) *La phosphorémie* : elle est presque toujours abaissée et c'est là un élément capital qui différencie, nous l'avons dit, ces hypercalcémies de celles liées à une ostéolyse massive. Rappelons les chiffres de nos malades :

— 22 mg par l chez Mme M...

— chez M. PR... le taux est de 38 mg au début, mais s'abaisse en quelques semaines à 25 mg, tandis que la calcémie s'élève.

Cette hypophosphorémie est cependant moins constante que l'hypercalcémie et doit être recherchée par plusieurs mesures. Dans les 16 autres cas relevés dans la littérature :

— 6 fois elle était normale (mais elle n'a parfois été mesurée qu'une seule fois).

— 10 fois elle était basse à une ou plusieurs mesures.

Les chiffres extrêmes de 13 mg (LUCAS), 9 mg par l (PLIMPTON) sont signalés.

d) — *Les phosphatases alcalines :*

Elles ne sont pas toujours dosées. Dans notre observation n° 2, elles étaient normales : 2,7 un. (BODANSKY).

Dans 9 cas sur 17 de la littérature, elles sont supérieures à 5 un. BODANSKY, ou à 12 un. (KING).

II — *LE SYNDROME URINAIRE.*

La phosphaturie, la cléarance du P et le TRP

Dans la majorité des cas de la littérature, la phosphaturie est élevée. Quant aux épreuves de Cléarance du P ou de réabsorption tubulaire du P, on sait que pour être interprétées valablement elles demandent des conditions de régime très strictes (HAMBURGER). On n'en peut tenir compte que si les épreuves ont été réalisées sous restriction phosphorique, et calcique, comme chez notre malade n° 1 qui ne recevait à peu près que des boissons sucrées ou des perfusions de soluté glucosé.

Chez notre second malade, ces conditions n'étaient pas aussi précises. Nos résultats ont été les suivants :

- Mme M... réabsorption tubulaire du P (TRP) :
63 %,
- M. PROT... réabsorption tubulaire du P (TRP) :
80 %.

NOENINCK note une cléarance du P de 2,3 et 12,2 ml par min. ce qui est normal. On sait que le TRP serait abaissé dans l'hyperparathyroïdie, ce qui, pour certains, constituerait un bon test de cette affection.

Dans le cas du syndrome pseudo-hyperparathyroïdien, qui nous concerne, les résultats sont trop fragmentaires pour donner lieu à une interprétation et d'autres études devront être effectuées avant que l'on puisse conclure si oui ou non ce syndrome se comporte vis-à-vis de la réabsorption du P comme l'hyperparathyroïdie vraie. Mais il ne faut pas oublier que la valeur même de ce test dans l'hyperparathyroïdie est niée par certains, qui ne trouvent de perturbations que très

inconstamment. LIEVRE et CHIGOT signalent une augmentation de la cléarance du P dans 13 cas sur 34 seulement.

Ces réserves faites sur les tests d'excrétion phosphorée, nous devons retenir qu'un certain nombre de tumeurs sans métastases osseuses entraînent un syndrome biologique, très voisin de celui de l'hyperparathyroïdie, à savoir : hypercalcémie, hypophosphorémie, hypercalciurie et hyperphosphaturie...

E. — *Les perturbations fonctionnelles rénales consécutives à l'hypercalcémie.*

Elles ont été bien étudiées ces dernières années par EPSTEIN, FOURMAN, DE WARDENER, RICHET et d'autres. Constatées dans des hypercalcémies d'origine très diverse, hyperparathyroïdie, sarcoïde, hypervitaminose D... on peut s'attendre à les rencontrer dans les hypercalcémies d'origine tumorale avec ou sans métastases osseuses. De fait, VERBANCK, TOUSSAINT, KAHN et LAMBERT, les signalent dans deux cas d'ostéose métastatique avec hypercalcémie. Rappelons les éléments habituels de ce syndrome fonctionnel rénal :

- une polyurie fréquente,
- une perte du pouvoir de concentration des urines qui deviennent hypotoniques, ce véritable diabète insipide ne répondant pas à la Pitressine, ce qui en confirme l'origine rénale,
- enfin, très souvent, une alcalose plasmatique avec acidurie paradoxale sur laquelle insistent RICHET et ses collaborateurs.

Voici ce que nous avons observé, chez nos malades :
Observation n° 1 (Mme M...)

Il existait une diurèse un peu élevée (1,500 l. à 2 l. par jour), compte tenu de la déshydratation de la malade et en l'absence de toute perfusion intra-veineuse.

- une densité urinaire basse : 1004-1006,
- une hypoosmolarité urinaire : delta cryoscopique : — 0°46 et — 0° 37, soit 250 et 200 mOsm par l.
- une osmolarité sanguine normale : — 0°57,
- l'épreuve à la pitressine ne modifia pas l'osmolarité urinaire,

- une alcalose s'installe au cours de l'évolution, parallèlement à l'élévation de la calcémie :
PH : 7,40 à l'entrée,
PH : 7,50 à la fin (R.A. : 80 vol. P. 100),
- alors que les urines restaient relativement acides : PH urinaire : 6,2 à 5,6,
- les autres fonctions rénales étaient conservées :
urée sanguine : 0 g 40, mais diminution de la clearance de la créatinine : 60 ml par minute.

Il faut souligner que dans cette observation, l'alcalose n'était expliquée ni par des vomissements ni par une hypokaliémie associée (K : 5,1 mEq par l.).

On sait maintenant qu'il s'agit d'un trouble tubulaire lié à l'hypercalcémie elle-même, puisqu'on peut le reproduire par des perfusions massives de calcium (RICHET et Coll.) et qu'il régresse lorsque la calcémie revient à la normale.

Observation n° 2 (M. PROT...)

Les perturbations sont ici moins nettes : la diurèse est normale, la concentration osmotique des urines également : delta cryoscopique : — 1°74, soit 615 mOsm par l.

— le pH sanguin ne varie pas au cours de l'évolution. Seule la R.A. s'élève un peu à la phase terminale (70 vol.) témoignant d'une discrète alcalose compensée.

— les urines ont un pH de 6,2,

— la fonction rénale est normale pour le reste : urée sanguine : 0,30 — clearance de la créatinine : 100 ml par min.

Sans doute l'absence de perturbations fonctionnelles chez ce malade doit-elle être attribuée au taux peu élevé de la calcémie, qui se maintient autour de 120 mg par l. durant toute la période de l'observation, avec seulement une flèche à 126 mg peu avant la sortie. Ce fait montre bien la relation qui unit la calcémie et les troubles fonctionnels précités.

Dans plusieurs observations de la littérature, il est fait mention d'une hyperazotémie. Il est impossible dans ces cas, de savoir s'il s'agit d'une hyperazotémie fonctionnelle, liée à un trouble hydroélectrolytique, ou bien à une néphropathie organique. On sait en effet qu'une hypercalcémie longtemps prolongée peut entraîner des lésions du rein : calcinose des tubes, néphrite interstitielle, sclérose glomérulaire et vasculaire, responsables d'une insuffisance rénale chronique. Mais l'évolution généralement rapide des hyper-

calcémies d'origine maligne ne laisse guère au malade, le temps de constituer de telles lésions.

En résumé, les hypercalcémies d'origine tumorale, qu'elles soient liées ou non à des métastases osseuses, peuvent s'accompagner d'une symptomatologie caractéristique : digestive, nerveuse, cardiaque et rénale, symptomatologie d'autant plus nette que la calcémie est plus élevée. Nous l'avons observée à peu près complètement chez notre première malade.

CHAPITRE IV

PATHOGENIE DE L'HYPERCALCEMIE DES TUMEURS SANS LESIONS OSSEUSES METASTATIQUES

Le mécanisme de ce curieux syndrome pseudo-hyperparathyroïdien, n'a pas manqué de soulever de multiples hypothèses dont aucune n'a encore fait sa preuve.

1° — La première hypothèse qui vient à l'esprit devant la ressemblance étroite entre ce syndrome et l'hyperparathyroïdie, est celle d'un hyperfonctionnement des parathyroïdes. Pour des raisons inconnues, peut-être sous l'effet d'une substance sécrétée par la tumeur, les parathyroïdes sécrèteraient de l'hormone en excès. Ainsi, serait reproduit le tableau clinique et biologique de l'hyperparathyroïdie. On a pu en avancer pour preuve, l'aspect histologiquement de l'os, les travées étant le siège d'une intense activité ostéoclastique comme dans la maladie de RECKLINGHAUSEN.

Mais on peut objecter que cette activité ostéoblastique n'est pas spécifique de l'hyperparathyroïdie, puisqu'on la retrouve aussi dans l'ostéoporose induite par la Cortisone. De plus, il est frappant de noter que l'on n'observe jamais ici, de véritable ostéite fibro-kystique comme dans l'ostéose parathyroïdienne primitive.

Mais l'argument le plus important contre cette hypothèse, est fourni par les constatations faites lors de l'exploration chirurgicale ou autopsique des glandes parathyroïdes elles-mêmes. Nous l'avons dit plus haut, dans la totalité des cas, à l'exception de celui de STONE, les glandes ne présentaient aucune augmentation de volume et aucun signe his-

tologique d'hyperfonctionnement. Enfin, leur ablation n'a eu la plupart du temps, aucun effet significatif sur la calcémie, à part dans le cas de STONE, peu démonstratif.

2° — *La sécrétion par la tumeur d'une substance « parathyroïd-like »* avait déjà été postulée par ALBRIGHT à l'occasion de son cas princeps.

Elle expliquerait bien les modifications osseuses et biologiques en l'absence de toute hyperplasie des glandes parathyroïdes.

Un fait vient étayer cette hypothèse : dans 10 cas de littérature où fut appliquée une ablation soit de la tumeur elle-même, soit de métastases particulièrement volumineuses, on observa une chute de la calcémie à la normale. Il en fut de même dans quelques cas sous l'effet de la radiothérapie. De plus, la récidive de la tumeur ou de ses métastases entraîna plusieurs fois une rechute de l'hypercalcémie. Ces faits établissent bien la relation qui existe entre la tumeur elle-même et le syndrome hypercalcémique.

Jusqu'ici, les efforts pour isoler dans ces tumeurs un extrait ayant les propriétés de la parathormone, ont échoué (COLLIP, SCHATTE, HOWARD).

Toutefois, récemment, TASHJIAN et ses collaborateurs, par une technique immunologique, ont pu mettre en évidence dans ces tumeurs, un antigène sérologiquement identique à la parathormone.

3° — L'hypothèse selon laquelle la tumeur sécréterait une substance analogue à la vitamine D, susceptible d'augmenter l'absorption intestinale du calcium, n'a reçu aucune confirmation. Elle se heurte d'autre part à l'impossibilité d'expliquer ainsi l'hypophosphorémie et l'hyperphosphaturie, ainsi que la rapide normalisation de la calcémie après l'ablation de la tumeur.

4° — Il en est de même pour l'explication selon laquelle la tumeur sécréterait une substance « complexante » capable de fixer exagérément le calcium (MARSH et WALSER).

Cette substance, ultra-filtrable, puisqu'il faut tenir compte de l'hypercalciurie, n'a pas encore été démontrée.

En conclusion, les différents mécanismes invoqués à l'origine de ce syndrome pseudo-hyperparathyroïdien, demande encore des preuves plus complètes avant de conclure. Mais la voie ouverte par ALBRIGHT et actuellement explorée par TASHJIAN, nous semble la plus riche des promesses.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Sa difficulté est variable.

1° — Le plus souvent, l'hypercalcémie n'étant pas reconnue, ce sont les manifestations cliniques qui risquent d'égarer le diagnostic. Chez un malade porteur d'une tumeur dépistée, les troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements... orientent d'abord vers des métastases hépatiques ou abdominales ; les troubles nerveux : confusion, somnolence, coma, vers des métastases cérébrales.

La difficulté est encore plus accrue, lorsque la tumeur causale est méconnue. Pour éviter ces erreurs, une règle doit s'imposer actuellement : la recherche systématique d'une hypercalcémie chez tout sujet présentant un tableau d'asthénie, de torpeur, de soif, de troubles digestifs inexpliqués.

2° — Lorsqu'une hypercalcémie a été mise en évidence, il reste à la rapporter à sa cause. Le malade est-il porteur d'un cancer ? Nous n'aurons que deux hypothèses à envisager :

— ou une ostéose cancéreuse métastatique qui sera reconnue sur les radiographies du squelette, les biopsies...

— ou un syndrome pseudo-hyperparathyroïdien, comme celui que nous venons de décrire. Il est évident que nous ne devons affirmer ce diagnostic, qu'en nous entourant de garanties sérieuses, car il n'est pas aisé de prouver l'intégrité du squelette. Nous avons, plus haut, les éléments de cette discussion.

Le cancer est-il méconnu ? Nous pourrions avoir parfois à envisager le diagnostic de l'hyperparathyroïdie vraie ou maladie de RECKLINGHAUSEN. Cliniquement et biologiquement, nous l'avons dit, la ressemblance peut être très étroite. Radiologiquement, il n'est même pas toujours possible de conclure, puisque l'hyperparathyroïdie primitive ne s'accompagne parfois d'aucune image de décalcification (formes rénales pures) et qu'à l'inverse, le syndrome de pseudo-hyperparathyroïdie peut, dans des cas exceptionnels comme le nôtre, entraîner une décalcification diffuse de l'os.

Cette distinction est parfois si difficile que certains auteurs, dans le doute, ont fait explorer les parathyroïdes de leurs malades, chirurgicalement, dans la pensée d'y trouver un adénome.

Par contre, nous ne pensons pas que puisse se discuter le diagnostic des autres causes d'hypercalcémies : sarcoïdose, syndrome de BURNETT, intoxication par la vitamine D... qui ne donnent pas lieu à des accidents aussi rapides d'« intoxication calcique » et surviennent habituellement dans des circonstances particulières.

CHAPITRE VI

THERAPEUTIQUE DE L'HYPERCALCEMIE

Avant d'aborder ce chapitre, nous sommes obligés de rappeler que toute thérapeutique visant directement la correction du taux de la calcémie, n'est que symptomatique.

PRINCIPE DU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'HYPERCALCEMIE.

Devant l'hypercalcémie secondaire à une tumeur sans métastase osseuse, les éléments suivants doivent constituer la ligne de conduite du traitement :

1° — L'augmentation de la calcémie constitue une menace permanente pour la vie du malade. Puisqu'à certains taux de la calcémie, il y a danger vital (au-dessus de 170 mg/L pour ALBRIGHT tandis que d'autres auteurs comme MEYERS, voient le danger à partir de 120 mg/L), aussi faut-il tâcher de réduire l'hypercalcémie.

2° — A côté du traitement étiologique (celui de la tumeur primitive), on s'efforcera de réduire l'hypercalcémie :

- soit en augmentant l'excrétion du calcium urinaire,
- soit en inhibant l'action stimulatrice de l'hormone hypothétiquement hypercalcémiante,
- soit en diminuant les apports calciques.

3° — L'action hypocalcémiante ou complexante de certaines substances, sera recherchée. Dans beaucoup de cas, l'objectif ne sera atteint que par l'application des méthodes combinées.

1°) — *La restriction du calcium exogène.*

Puisque la calcémie est aussi fonction du calcium alimentaire, on supprimera des aliments riches en calcium. Ce sont principalement le lait, les légumineuses, les œufs, et le fromage. Par ailleurs, des aliments très riches en vitamine D, comme les poissons de mer, devront être réduits. Inutile d'ajouter qu'une thérapeutique à base de vitamine D chez un hypercalcémique doit être déconseillée. Outre cela, on peut bien sans danger, permettre un maximum de 200 mg de calcium alimentaire par jour.

2°) — *L'hydratation abondante.*

Elle a pour but d'augmenter l'excrétion urinaire du calcium par une dilution sanguine.

Bien que transitoire, des perfusions de sérums artificiels, surtout au cours des épisodes aigus d'hypercalcémie, ont donné des effets positifs. Le liquide de choix sera le sérum glucosé à la dose de 2 à 3 litres par jour. Cette solution pourra servir également de véhicule des autres produits thérapeutiques. L'hydratation ne peut être possible par la voie perorale, en raison des vomissements fréquents de ces malades.

Les quantités des liquides perfusées auront comme effets, d'accélérer la calciurie en abaissant la concentration du calcium urinaire et par conséquent, s'opposent à la néphrocalcinose. Elles sont aussi efficaces pour les hypercalcémies néoplasiques, que pour celles d'origine thérapeutiques (stéroïdes sexuels, vitamine D).

On évitera du sérum physiologique. Car celui-ci aggrave l'alcalose des hypercalcémiques, provoque une hypokaliémie (l'alcalose chasse le K), qui exagère l'hypercalcémie par antagonisme.

3°) — *Les corticoïdes.*

Beaucoup d'auteurs prônent l'action de la cortisone et ses dérivés, sur les hypercalcémies. Cependant, aucun d'eux n'est arrivé à en préciser le mode d'action.

En effet, le pouvoir hypocalcémiant de ces hormones, en dehors de l'hypercalcémie causée par l'hyperparathyroïdie, paraît réel. En ce qui concerne leur mécanisme d'action, nous n'en savons que ce qui suit :

— Les corticoïdes s'opposeraient aux effets de la vitamine D 2 et inhiberaient par conséquent, l'absorption du calcium exogène. Ils augmentent ainsi la calcie fécale.

— On suppose par ailleurs, qu'ils provoqueraient un surplus d'excrétion du calcium endogène (ANDERSON et Coll.).

— Enfin, on veut leur reconnaître une action sur la molécule protéique transporteuse d'œstrogènes dans le sang ; œstrogènes connus comme hypercalcémiants dans certains cas. On voit bien que tout ceci relève du domaine des hypothèses.

Nous avons eu recours à cette action quelque peu ignorée des corticoïdes, dans le traitement de notre 2^e cas. Celui-ci a dû se classer malheureusement parmi les cas insensibles à ce traitement. Nous avons utilisé du cortancyl, à la dose de 40 mg par jour. Ni la calcémie ni le reste de perturbations biologiques qui l'accompagnaient ne furent modifiées par ce traitement. Ici, la corticothérapie a été abandonnée au seul profit du traitement étiologique (radiothérapie et thérapeutique cytostatique).

A l'étranger, tous ceux qui ont eu à soigner des hypercalcémiques, n'ont pas appliqué systématiquement la corticothérapie. Contrairement à notre constatation, les corticoïdes semblent avoir obtenu l'approbation des auteurs, dans beaucoup de cas.

Entre autres, nous avons retenu deux cas de PLIMPTON et GELLHORN. Il y a eu une amélioration objective et subjective aussi bien sur le plan clinique que biologique chez l'un, échec chez l'autre. La seule malade de LUCAS, a bénéficié aussi de cette thérapeutique ; une très considérable amélioration a été constatée. Par ailleurs, traitant 6 cas d'hypercalcémie consécutive à un adéno-carcinome du sein, compliqué de métastases osseuses, JESSIMAN et MOORE

ont tiré bénéfice de la corticothérapie dans quatre cas sur les six.

Donc, malgré l'échec de ce traitement, dans notre cas, les corticoïdes ont une efficacité certaine dans le syndrome hypercalcémique. On peut dire que 50 à 60 % de cas d'hypercalcémies secondaires à des tumeurs malignes, sont très favorablement influencées par ce traitement.

Des améliorations sont généralement obtenues avec des doses suffisamment fortes. Celles-ci varient, bien entendu avec la gravité du cas. A l'exception de la fluorohydrocortisone et de la prednisone, tous les autres corticoïdes ont eu un dosage commun ; la dose d'attaque de 150 mg par jour pendant 3 jours consécutifs, inhibe déjà le cortex surrénalien et la sécrétion pituitaire d'A.C.T.H.

Cette dose est réduite ensuite de 25 mg tous les 3 jours, jusqu'à ce qu'une dose d'entretien de 50 mg soit atteinte.

En outre, une dose de 300 à 400 mg de corticoïde peut être utilisée dans une phase critique ou terminale ; elle arrive à bien contrôler temporairement l'hypercalcémie (JESSIMAN).

— La fluorohydrocortisone inhiberait le cortex à partir de 5 mg par jour. Sa rétention saline n'est pas négligeable.

— La prednisone est donnée à la dose de 24 à 40 mg par jour comme dose d'attaque.

Quelquefois, on est amené à réaliser ce que l'on a appelé la surrénalectomie médicale. Elle consiste à donner de fortes doses d'une corticoïde pendant un temps relativement court. Ensuite, on fait subir une surrénalectomie chirurgicale.

Ces fortes doses peuvent requérir l'emploi simultané de propionate de testostérone, en implants ou en injection (15 mg 3 fois par semaine), pour prévenir l'ostéoporose cortisonique.

La voie d'administration est déterminée par la capacité du malade à prendre ses médicaments et par la nécessité de maintenir un taux sanguin élevé du corticoïde.

La cortisone se donne fréquemment par la bouche, si le malade en est capable et s'il ne vomit pas. Sinon, les perfusions intraveineuses de ces substances, sont considérées comme le meilleur moyen de traitement.

Pour terminer, nous faisons remarquer que les effets de ce traitement sont temporaires. Ils prolongent néanmoins la vie du malade. Les corticoïdes sont capables de sauver un malade en crise supposée terminale. Nous rappelons que tous les cas, malheureusement, ne répondent pas à ce traitement ; tel était le cas de notre deuxième malade. Nous pouvons ajouter ici, que l'A.C.T.H. sera exclu du traitement. Il peut stimuler la sécrétion œstrogénique.

4° — *Les stéroïdes sexuels.*

En raison de possibilité d'aggravation des hypercalcémies par les stéroïdes sexuels, leur application thérapeutique au cours de ce syndrome, est tellement si délicate, que beaucoup d'auteurs ont tendance à la déconseiller. Sinon, leur utilisation doit être faite avec tant de précaution et une surveillance étroite.

PEARSON a démontré que beaucoup de fluctuations du calcium sérique et urinaire chez les cancéreux du sein, ont des liens avec des changements hormonaux. Ce fait a été constaté par JESSIMAN également. Cette question nous amène à rappeler le problème de cancers hormono-dépendants ou stimulés par certaines hormones. Ceci a incité beaucoup d'auteurs à procéder à des traitements-tests de stimulation, dans des circonstances où ils se sentaient en mesure d'appliquer des traitements avec les stéroïdes sexuels.

D'une manière générale, quand le traitement-test est bien toléré, aucune aggravation de la tumeur ni d'hypercalcémie, il s'agit d'un cancer hormono-indépendant, s'accompagnant d'une hypercalcémie. Il peut alors bénéficier d'un traitement aux stéroïdes sexuels en l'occurrence. Ici, on peut bien s'attendre à quelques effets favorables, aussi bien sur l'hypercalcémie, que sur la tumeur elle-même. Ces effets peuvent tout aussi bien être nuls.

a) *Œstrogénothérapie.*

Le mécanisme d'action des œstrogènes sur l'hypercalcémie ou précisément sur le métabolisme phospho-calcique, reste inconnu. A côté de ce qui est dit plus haut, il a été constaté que certaines hypercalcémies étaient favorablement influencées par une œstrogénothérapie.

Les auteurs conseillent celle-ci dans l'hypercalcémie de malades en ménopause (MEYERS) et notamment au cours d'une hypercalcémie spontanée. La prudence exige que cette ménopause soit confirmée par la constatation d'une cytologie vaginale atrophique. Ceci est plus valable dans le cancer hypercalcémique du sein, et l'hypercalcémie spontanée, répétons-le.

— On a utilisé :

le stilboestrol (diesthryl-stilboestrol),
le dienoestrol (dihydroxy-diphényl-hexadiène),
l'éthinyl-œstradiol (folliculine éthinylée).

Les doses utilisées sont situées entre 15 à 200 mg par jour pendant trois mois ou plus. Ils ont l'inconvénient d'être administrés par voie buccale. Ils peuvent alors aggraver les nausées et les vomissements chez ces malades. Et même, de ce fait, les effets que l'on attend d'eux, peuvent ne pas apparaître. Toute aggravation de l'état du malade oblige l'arrêt du traitement.

A l'aggravation de la tumeur et du syndrome hypercalcémique, peuvent s'ajouter une rétention hydrosaline entraînant des œdèmes et des troubles cardio-vasculaires, pouvant aller jusqu'à une défaillance cardiaque. Par ailleurs, les seins deviennent douloureux et une hémorragie utérine peut se déclarer (tableau d'un cycle artificiel).

Quant aux effets qu'on espère, on a vu 40 % des tumeurs de tissus mous en particulier, s'améliorer temporairement avec leurs hypercalcémies (JESSIMAN).

b) — *Androgénothérapie.*

Une certaine efficacité de la noréthandrolone (NIVE-

LAR) dans ce syndrome a été notée. Le danger des androgènes ici, résiderait dans leur transformation possible, dans l'organisme du malade en œstrogènes (MEYERS, BAKER). Ce qui risquerait de provoquer ou d'aggraver l'hypercalcémie. Les effets virilisants et émétiques de ce traitement, sont autant d'éléments jouant en sa défaveur.

5° — *Les agents chélateurs.*

De tous les agents séquestrants connus, seul l'acide éthylène diamino-acétique, sous forme de tétra-acétate-disodique (E.D.T.A.) a le pouvoir de compléter le calcium. L'E.D.T.A. soustrait le calcium de toute combinaison et augmente son excrétion rénale en le solubilisant et en le rendant moins toxique. Théoriquement, il trouve son indication dans toutes les hypercalcémies. Sur le plan pratique, cette substance est non seulement peu efficace, mais aussi, mal tolérée (BAKER, LICHTWITZ et PARLIER).

La meilleure forme est celle qui est dépourvue du calcium (sel disodique de l'acide éthylène-diamino-tétra-acétique) et non le « complexon (E.D.T.A. calcique ou calcitétracémate disodique ou sel calcodisodique de l'acide éthylène diamino-tétra-acétique).

Il agit par ailleurs, sur l'absorption intestinale du calcium exogène. Il diminue cette absorption. On le donne de préférence en perfusion glucosée, à la dose de 3 à 6 gr. en moyenne. Dans certains cas gravissimes d'hypercalcémies, on peut atteindre de très fortes doses (HLLAUD et Coll.) à raison de 1 gr par 10 kg de poids, pendant quelques jours.

Souvent, l'hypercalcémie se réduit. Mais elle remonte rapidement au niveau antérieur. Ce qui nécessite la répétition de ce traitement.

La voie orale a l'inconvénient de provoquer une irritation gastro-intestinale et d'autre part, ces malades vomisseurs ne gardent pas des traitements donnés par voie buccale.

Nous ne l'avons pas employé dans nos cas.

Le phytate de soude.

Il a la propriété hypocalcémiante et hypocalciuriant. Mais son action semble s'exercer exclusivement dans l'intestin. Il réduit l'absorption intestinale du calcium exogène. Il s'y forme des précipités de phytate de calcium, qui sont alors éliminés avec les matières.

Les doses thérapeutiques oscillent entre 6 et 9 gr par jour, sous forme de poudre ou de solution à 15 %. La calcémie et la calciurie diminuent ; par contre, il y a une hypercalcie fécale avec le traitement.

Ceci est théoriquement vrai. Mais sur le plan pratique, l'efficacité du phytate de soude est trop faible (MEYERS).

CONCLUSIONS

Nous venons d'étudier deux cas d'hypercalcémie secondaire à des tumeurs malignes sans métastase osseuse.

Ce type d'hypercalcémie, déjà rapporté par la littérature, est loin d'être rare. En conséquence, elle mérite notre attention dans la pratique quotidienne.

Nous avons constaté chez nos malades, des manifestations cliniques et paracliniques assez particulières. Celles-ci paraissent liées à l'augmentation du taux de la calcémie.

Elles se localisent sur les appareils digestif, urinaire, cardio-vasculaire et sur le système nerveux. Par ailleurs, nous avons remarqué, comme d'autres auteurs, que ce syndrome comporte aussi des perturbations humorales et psychiques. Par contre, le système osseux, nous le soulignons, est toujours trouvé intègre.

Le retentissement général inhérent à l'étiologie même de la maladie, est souvent très nettement aggravé par le syndrome pseudo-hyperparathyroïdien. Nous nous permettons de répéter que le diagnostic précoce de l'hypercalcémie au cours de l'évolution d'une tumeur maligne, est un point salutaire. Car l'accroissement important de la calcémie, avons-nous dit, constitue un danger vital pour le malade.

En outre, nous attirons l'attention sur les effets très favorables d'un traitement bien raisonné, qu'il faut opposer à ce syndrome et à la maladie causale. Il s'agit principalement de l'ablation de la masse tumorale et symptomatiquement, d'une réhydratation glucosée intensive. Malgré l'échec du cortancyl sur notre deuxième cas, l'utilisation des corticoïdes reste, néanmoins, le geste qui doit accompagner les perfusions liquidiennes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ALBRIGHT F. et REIFENSTEIN E.-C. — The parathyroids glands and metabolic bone disease - Williams and Wilkins, edit., Baltimore 1948.
- 2 — ARDAILLOU R. et SLAMA. — Le rôle de l'hypercalcémie dans l'insuffisance rénale, affections maligne. — Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker - Edit. Méd. Flammarion 1960 - 77.
- 3 — BAKER H.-W. — Abnormalities in calcium in malignancy. Effects of hormone therapy - The Am. J. Of Med. 1956, 5, 714.
- 4 — Case record of the Massachusetts General Hospital New England J. of Med 1963, 269, 15, 801.
- 5 — CONNOR B.-T., WILLIAM C.-T. and HOWARD J.-E. — The etiology of hypercalcemia associated with lung carcinoma - The J. of clinical Invest. 1956, 35, 697.
- 6 — CROSNIER J. et Ch. Van YPERSELE DE STRICHOU. — Troubles du métabolisme calcique dans l'insuffisance rénale. Act. Néphrol. de l'hôpital Necker - Edit. Méd. Flammarion 1960, 9.
- 7 — DOWLING J.-T., FREINKEL M., GORDON L.-G. and REIFENSTEIN E.-G. — Tests for hyperparathyroidism infusion - The Journ. of Clin. Endoc. and metabolism. 1950, 11, 1405.
- 8 — ELKINSTON J.-R. and HURTH E.-J. — Hypercalcemia - doubled - causes and a dilemma - Annals of internal medicine 1961, 5, 1026.
- 9 — FOURMAN P. — Retentissement fonctionnel rénal des hypercalcémies - Actualités néphrol. de l'hôpital Necker - Edit. Méd. Flammarion 1960, 27.
- 10 — LICHWITZ A. et PARLIER R. — Valeur sémiologique et traitement des hypercalcémies d'apport et d'élimination. La Semaine des Hôpitaux, 1957, 74, 4389.
- 11 — LUCAS P.-F. — Acute hypercalcemia from carcinomatosis without bone metastasis - Brit. Med. J. 1960, 1, 1330.

- 12 — MEYERS W.-P.-L. — Hypercalcemia in neoplasie disease Cancer. 1956, 9, 1135.
- 13 — NETTER A. et GORINS A. — Une observation de cancer du sein avec hypercalcémie - Etude de la castration et de l'hypophysolyse - La Semaine des Hôpitaux - 1962, 38, 1712.
- 14 — PLIMPTON C.-H. and GELLHORN A. — Hypercalcemia in Malignant disease without evidence of bone destruction - The Am. J. of Med. 1956, 5, 750.
- 15 — RICHET G. — Aperçu général sur les manifestations rénales de l'hypercalcémie - Act. Néphrol. de l'hôpital Necker, 1960, 23.
- 16 — RICHET G., ARDAILLOU R., AMIEL Cl. — Alcalose rénale de l'hypercalcémie - Act. Néphrol. de l'hôpital Necker. 1960, 145.
- 17 — SCHATTEN W.-E., SCHIP A.-G., PIEPPER W.-J., BARTHER F.-G. — Syndrome resembling hyperparathyroidism associated with squamous cell carcinoma - Annals of Surgery - 1958, 6, 890.
- 18 — STONE G.-E., WATERHOUSE C., TERRY R. — Hypercalcemia of malignant disease - Case report and a proposed mechanism of etiology - Annals of Internal. Med., 1961, 5, 977.
- 19 — SVANE S. — Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction - Acta Med. Scandi., 1964, 175, 3, 353.
- 20 — VERBANCK M., TOUSSAINT Ch., KAHN R.-J. et LAMBERT P.-P. — Hypercalcémie et alcalose en dehors du syndrome de Burnett - J. Urol., 1960, 66, 9, 693.
- 21 — X... — Action des œstrogènes sur le métabolisme calcique - La Semaine des Hôpitaux, 31^e année, 25, 1441.

Vu :

Le Président de Thèse :

J. HOREAU

Vu :

*Le Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de NANTES :*

Y. BOQUIEN

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie :

M. SCHMITT

TABLE DES MATIERES

	PAGES
Historique	9
CHAPITRE I — Généralités sur l'hypercalcémie dans les néoplasmes malins	12
A — Néoplasmes avec métastases osseu- ses	12
B — Néoplasmes sans métastases osseu- ses	15
CHAPITRE II — Observations	18
A — Nos propres observations	18
B — Observations résumées de la litté- rature	26
C — Commentaires	46
CHAPITRE III — Etude analytique	48
A — Le Cancer primitif et ses métas- tases	48
B — Les signes cliniques accompagnant l'hypercalcémie	49
C — Etat des parathyroïdes	51
D — Les syndromes biologiques	52
E — Les perturbations fonctionnelles rénales consécutives à l'hypercal- cémie	55
CHAPITRE IV — Pathogénie de l'hypercalcémie des tumeurs sans lésions osseuses métastatiques	58
CHAPITRE V — Diagnostic différentiel	61
CHAPITRE VI — Thérapeutiques de l'hypercalcémie	63
Conclusions	71

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction
12	CHAPITRE I — Généralités sur l'hypertension
13	A — Définition et classification
14	B — Étiologie
15	C — Pathogénie
16	CHAPITRE II — Diagnostic
17	A — Définition
18	B — Symptômes
19	C — Signes
20	CHAPITRE III — Étude physiologique
21	A — Le cœur
22	B — Les artères
23	C — Les veines
24	D — Les capillaires
25	E — Les cellules
26	CHAPITRE IV — Pathologie de l'hypertension
27	A — Définition
28	B — Symptômes
29	C — Signes
30	CHAPITRE V — Diagnostic différentiel
31	CHAPITRE VI — Thérapeutique de l'hypertension
32	Conclusions

